MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Eugen Cobâleanschi, Valentin Calancea, Nicolae Bodrug

Hipertensiunea arterială.
Aspecte de diagnostic și tratament

(Elaborare metodică)

Chișinău
2006

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII ŞI PROTECŢIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

Catedra Medicină internă nr.6

Hipertensiunea arterială.
Aspecte de diagnostic şi tratament
(Elaborare metodică)



Chişinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2006

CZU 616.12 – 008.331.1 (076.5)
H 64

Aprobat pentru editare de Consiliul metodic central;
proces-verbal nr.4 din 20.04.06

Autori: *Eugen Cobâleanschi,* doctor în medicină, conferențiar
Valentin Calancea, doctor în medicină, conferențiar
Nicolae Bodrug, doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Redactor: *Sofia Fleştor*
Machetare computerizată: *Tatiana Dragan*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții
Cobâleanschi, Eugen
Hipertensiunea arterială. Aspecte de diagnostic şi tratament: Elaborare metodică / Eugen Cobâleanschi, Valentin Calancea, Nicolae Bodrug; Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemițanu". Catedra Medicină internă nr. 6. – Ch.: CEP „Medicina", 2006. – 77 p.
Bibliogr. p. 76.
ISBN 978-9975-945-33-2
Tiraj: 50 ex.
616.12–008.331.1 (076.5)

ISBN 978-9975-945-33-2

Lista abrevierilor

TA – tensiune arterială
HTA – hipertensiune arterială
TAs – tensiune arterială sistolică
TAd – tensiune arterială diastolică
UH – urgență hipertensivă
AVC – accident vascular cerebral
EH – encefalopatie hipertensivă
HIC – hipertensiune intracraniană
CPI – cardiopatie ischemică
IMA – infarct miocardic acut
VS – ventriculul stâng
IAVS – insuficiență acută a ventriculului stâng
IC – insuficiență cardiacă
ECG – electrocardiografie
ICR – insuficiență cronică renală
AH – ansa Henle
TCD – tubul contort distal
TCP – tubul contort proximal
FCC – frecvența contracțiilor cardiace
MVC – minut-volumul cardiac
VȘ – volumul de șoc
RPVT – rezistența periferică vasculară totală
VSC – volumul sângelui circulant
IECA – inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
AIT – atac ischemic tranzitoriu
AOȚ– afectarea organului-țintă
CCA – condiții clinicice asociate
DZ – diabet zaharat
CT – tomografie computerizată
RMN – rezonanță magnetică nucleară

INTRODUCERE

Actualmente, hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă cea mai răspândită pandemie neinfecţioasă în istoria omenirii, stabilind structura morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare. Cercetările efectuate, caracterizate prin descoperiri ştiinţifice fundamentale în domeniul dat, datele epidemiologice şi clinice de amploare au produs o criză în viziunile rutine ale savanţilor şi au cerut revederea profundă a multor momente-cheie.

HTA este determinată de un şir de factori intercorelatori: hemodinamici, neuroumorali, metabolici etc. Starea ce debutează ca dereglare funcţională a sistemului cardiovascular, cu timpul, prin diverse căi patogenetice, se transformă în maladie, producând afectări specifice ale organelor.

Un mare aport în studierea problemei în cauză îl au savanţii N.S. Korotkov, G.F. Lang, A.L. Measnikov, E.M. Tareev, Iu. V. Postnov. Dintre savanţii autohtoni merită să fie menţionaţi V. Revenco, V. Botnaru, A. Carauş etc.

Elaborarea măsurilor de profilaxie, diagnostic şi tratament al HTA este necesară, deoarece creşte nivelul morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare. Ne îngrijorează îndeosebi ponderea crescută a HTA la populaţia aptă de muncă, invalidizarea precoce şi micşorarea longevităţii vieţii. După gradul de răspândire, HTA a devenit o problemă interdisciplinară, impunând necesitatea elaborării unor recomandări stricte şi clare asupra conduitei ei raţionale.

Una dintre problemele-cheie ale managementului HTA este încercarea de a revizui părerile contradictorii vechi, însă răspândite în practica de toate zilele referitor la noţiunea „TA de lucru", tratamentul în cură al HTA şi tratamentul îndreptat nemijlocit asupra diminuării valorilor TA, utilizarea nemotivată pe larg a remediilor antihipertensive de acţiune scurtă, cum ar fi Clonidina, pentru tratamentul de durată al HTA. Drept rezultat al acestor poziţii greşite sunt agravările frecvente ale maladiei, urgenţele

hipertensive, spitalizările şi utilizarea iraţională a surselor materiale.

Noţiune

Prin *hipertensiune arterială* subînţelegem majorarea şi menţinerea stabilă a tensiunii arteriale sistolice, trecută de 140 mm Hg, şi a celei diastolice, trecută de 90 mm Hg la persoanele care n-au utilizat remedii antihipertensive.

Tabelul 1

Clasificarea nivelelor tensiunii arteriale (ESH-ESC 2003) (mm Hg)

Categoria	Sistolică	Diastolică
TA optimă	<120	<80
TA normală	<130	<85
TA normal-înaltă	130–139	85–89
Gradul I: hipertensiune uşoară	140–159	90–99
Gradul II: hipertensiune moderată	160–179	100–109
Gradul III: hipertensiune severă	≥180	≥110
Hipertensiune sistolică izolată	>140	<90

Notă. Atunci când nivelele TAs şi TAd se încadrează în diverse categorii, se aplică categoria cea mai înaltă. HTA sistolică izolată poate fi gradată (gr. I, II, III) în conformitate cu valorile TAs, TAd fiind mai mică de 90.

Stratificarea pacienţilor după gradul de risc

Pronosticul pacienţilor cu HTA depinde nu numai de nivelul TA, dar şi de prezenţa factorilor de risc, gradul de afectare a organelor-ţintă şi prezenţa condiţiilor clinice asociate. În legătură cu aceasta, începând din anul 1999, în ghidurile practice ale managementului HTA (1999, WHO/ISH; 2003, ESH/ESC) s-a inclus stratificarea pacienţilor după gradul de risc. Termenii *risc adiţional scăzut*, *moderat*, *înalt* şi *foarte înalt* au menirea să indice un risc absolut aproximativ de boală cardiovasculară la 10 ani de <15%, 15–20%, 20–30% şi >30%, conform criteriilor Framingham, sau un risc absolut aproximativ de boală cardiovasculară

fatală de <4%, 4–5%, 5–8% şi >8%, conform graficului SCORE. Aceste categorii se pot folosi şi ca indicatori de risc relativ, lăsând la libera alegere a medicului să utilizeze o abordare sau alta, fără a impune un prag absolut arbitrar, bazat pe o probabilă subestimare a beneficiilor tratamentului.

Grupul cu risc scăzut include pacienţi cu TA normală sau înalt-normală, cu 1–2 factori de risc, sau pacienţi cu HTA gradul I fară nici un factor de risc. Riscul de dezvoltare a complicaţiilor cardiovasculare (accident vascular cerebral sau infarct miocardic) în următorii 10 ani este mai mic de 15%.

Grupul cu risc moderat include pacienţi cu TA normală, cu 3 sau mai mulţi factori de risc, cu AOŢ sau DZ; pacienţi cu HTA gradul I sau II, cu 1–2 factori de risc, sau cu HTA gradul II fără factori de risc. Riscul de dezvoltare a complicaţiilor cardiovasculare (accident vascular cerebral sau infarct miocardic) în următorii 10 ani este de 15–20%.

Grupul cu risc înalt include pacienţi cu HTA gradul III fără factori de risc sau pacienţi cu TA înalt-normală, HTA gradele I şi II, cu 3 sau mai mulţi factori de risc, cu AOŢ sau diabet zaharat. Riscul de dezvoltare a complicaţiilor cardiovasculare (accident vascular cerebral sau infarct miocardic) în următorii 10 ani este de 20–30%.

Grupul cu risc foarte înalt cuprinde pacienţi cu HTA gradul III şi pacienţi cu patologii asociate, indiferent de gradul HTA. Riscul de dezvoltare a complicaţiilor cardiovasculare (accident vascular cerebral sau infarct miocardic) în următorii 10 ani depăşeşte 30%.

Tabelul 2

Stratificarea riscului în cuantificarea pronosticului

Alţi factori de risc şi istoricul de boală	Tensiunea arterială (mm Hg)				
	Normală TAs 120–129 sau TAd 80–84	Normal-înaltă TAs 130–139 sau Tad 85–89	Gradul I TAs 140–159 sau TAd 90–99	Gradul II TAs 160-179 sau TAd 100–109	Gradul III TAs ≥180 sau TAd ≥110
Nici un factor de risc	Risc obişnuit	Risc obişnuit	Risc adiţional scăzut	Risc adiţional moderat	Risc adiţional înalt
1–2 factori de risc	Risc adiţional scăzut	Risc adiţional scăzut	Risc adiţional moderat	Risc adiţional moderat	Risc adiţional foarte înalt
3 sau mai mulţi factori de risc, AOŢ sau DZ	Risc adiţional moderat	Risc adiţional înalt	Risc adiţional înalt	Risc adiţional înalt	Risc adiţional foarte înalt
CCA	Risc adiţional înalt	Risc adiţional foarte înalt	Risc adiţional foarte înalt	Risc adiţional foarte înalt	Risc adiţional foarte înalt

Tabelul 3

Factori ce influenţează pronosticul

Factori de risc cardiovasculari	Afectarea organelor-ţintă	Diabet zaharat	Condiţii clinice asociate
• Nivelele TAs şi TAd • Bărbaţi >55 ani • Femei > 65 ani • Tabagism • Dislepidemia • (colesterol total >6,5mmol/l (250 mg/dl*) sau LDL-colesterol >4,0 mmol/l (155 mg/-dl*), sau HDL-colesterol M<1.0, F < 1.2 mmol/l, M < 40, F < 48 mg/dl)	• Hipertrofie ventriculară stângă (electrocardiograma Sokolov-Lzon >38mm; Cornell >2440 mm* ms; Ecocardiograma: LVMI M ≥ 125, F ≥110 g/m² • Semne ultrasonografice de îngroşare a peretelui arterial (IMT art. Carotidă ≥0,9 mm) sau placă aterosclerotică • Creştere uşoară a creatininei serice (M 115–133, F 107–124 µmol/1;	• Glucoza plasmatică preprandială 7,0 mmol/l (126 mg/dl) • Glucoza plasmatică postprandială >11,0 mmol/l (198 mg/dl)	• Boala cerebrovasculară: accident vascular ischemic; hemoragie cerebrală; atac ischemic tranzitor • Maladii cardiace: infarct miocardic; angină pectorală; revascularizare coronariană;

• Istoricul familial de boală cardiovasculară prematură (M<55 ani, F < 65 ani) • Obezitate abdominală (circumferința abdominală M ≥102 cm, F ≥88cm) • Proteina C reactivă ≥1 mg/dl	M 1,3–1,5, F 1,2–1,4 mg/dl) • Microalbuminuria (30–300 mg/ 24 ore); raportul albumină/creatinină (M ≥ 22, F ≥ 31 mg/g; M ≥ 2,5, F ≥ 3,5 mg/mmol)		• insuficiență cardiacă congestivă • Maladii renale: nefropatie diabetică; insuficiență re-nală (creatinină se-rică M>13 3, F >124μmol/l; M>1, 5, F >1,4 mg/ dl; proteinurie >300 mg/ 24 ore) • Boală vasculară periferică • Retinopatie avansată: hemoragii sau exudate; edem papilar

M – sex masculin; F – sex feminin; LDL – lipoproteide de densitate joasă; HDL – lipoproteide de densitate înaltă; LVMI – indicele masei ventriculare stângi; IMT – grosimea intima-media.
* Nivelele mai scăzute de colesterol total sau de lipoproteide de densitate joasă sunt la fel factori de risc, însă nu au fost folosite în stratificare.

Notă. Tabelul 3 indică cei mai frecvenți factori de risc, afectarea organelor-țintă, diabetul zaharat (DZ) și condițiile clinice asociate, care sunt folosite pentru stratificarea riscului. Acest tabel îl actualizează pe cel similar din ghidul OMS/ISH din 1999, în câteva aspecte majore:

1. Obezitatea este definită ca „obezitate abdominală", acordându-i-se o atenție specială, ca un semn important de sindrom metabolic.

2. DZ este notat ca un criteriu separat, pentru sublinierea importanței sale ca factor de risc, cel puțin dublu ca valoare față de cei care nu au DZ.

3. Microalbuminuria este cotată ca semn de afectare de organe-țintă, iar proteinuria este considerată semn de afectare renală (condiție clinică asociată).

4. Creșterea ușoară a creatininei serice (107–133 micrograme/l sau 1,2–1,5 mg/dl) este semn de afectare a organelor-țintă, pe când concentrații mai mari de 133 micrograme/l sau 1,5 mg/dl reprezintă o condiție clinică asociată.

5. Proteina C reactivă a fost plasată printre factorii de risc (sau marker) datorită dovezilor că ea constituie un indice al evenimentelor cardiovasculare

cel puţin la fel de important ca LDL-colesterolul şi datorită asocierii sale cu sindromul metabolic.

6. Îngustarea generalizată sau focalizată a arterelor retiniene este omisă din semnele de afectare a organelor-ţintă, de vreme ce se evidenţiază la subiecţii de peste 50 de ani sau mai mult, dar hemoragiile retiniene, exsudatele şi edemul papilar sunt condiţii clinice asociate.

Tabelul 4

Cauzele decesului bolnavilor cu hipertensiune arterială

CPI şi insuficienţă cardiacă	39%
Ictus	20%
Insuficienţă renală	18%
Alte cauze	23%

Evaluarea diagnostică

Procedurile diagnostice se referă la: 1) stabilirea nivelului TA; 2) identificarea cauzelor de HTA secundară; 3) evaluarea riscului cardiovascular global prin depistarea altor factori de risc: afectarea organelor-ţintă şi bolile concomitente sau condiţiile clinice asociate.

Procedurile diagnostice cuprind:

1. măsurări repetate ale TA;
2. anamneza;
3. examenul obiectiv;
4. examene de laborator şi paraclinice, dintre care unele pot fi considerate ca parte a studierii unei probleme de rutină a tuturor pacienţilor cu HTA, recomandate şi folosite, iar altele doar când sunt sugerate de examinări ale cordului sau de evoluţia clinică a pacientului.

Măsurarea tensiunii arteriale

Tensiunea arterială se caracterizează prin variaţii importante atât în cadrul unei zile, cât şi între zile. De aceea, diagnosticul hipertensiunii trebuie să se bazeze pe multiple măsurări ale TA,

efectuate în momente separate. Dacă TA este doar uşor crescută, peste câteva luni sunt necesare măsurări repetate ale TA, deoarece adesea ea revine la nivelul normal. Dacă un pacient are o creştere însemnată a valorii tensionale, repetarea măsurărilor trebuie făcută după perioade mai scurte (săptămâni sau zile), deoarece există dovezi de afectare de organ, datorată hipertensiunii, sau a unui profil foarte crescut de risc cardiovascular. TA poate fi măsurată de medic sau de asistentă în cabinet sau în spital (tensiune de spital sau de cabinet), la domiciliu sau automat pe o perioadă de 24 ore.

Măsurarea TA în spital sau în cabinet

TA poate fi măsurată cu un tensiometru cu mercur, cu condiţia păstrării în condiţii corespunzătoare a variatelor sale componente (tuburi de cauciuc, valve, cantitatea de mercur etc.). Alte dispozitive noninvazive (aneroide şi auscultatorii sau dispozitive oscilometrice semiautomate) de asemenea pot să fie utilizate. Se pare că acestea vor deveni, din păcate, din ce în ce mai importante, datorită restricţiilor progresive legate de folosirea mercurului în ţările europene. În orice caz, aceste dispozitive trebuie să fie validate în concordanţă cu protocoalele standardizate, iar precizia lor trebuie să fie verificată periodic, comparând-o cu valorile obţinute cu tensiometrul cu mercur.

Criteriile de măsurare a TA

- Înainte de a începe măsurarea TA, permiteţi-i pacientului să stea câteva minute într-o cameră liniştită.
- Efectuaţi cel puţin 2 determinări la un interval de 1–2 minute între ele, completate de determinări suplimentare, dacă primele două sunt foarte diferite.
- Folosiţi o manşetă standard (12–13 cm lăţime şi 35 cm lungime), dar trebuie să aveţi la dispoziţie şi o manşetă mai mare şi alta mai mică, pentru braţe mai groase şi braţe mai subţiri. Folosiţi manşeta cea mai mică la copii.

- Manşeta trebuie să fie poziţionată la nivelul inimii, indiferent de poziţia pacientului.
- Folosiţi fazele 1 şi 5 (dispariţia) ale sunetelor Korotkov pentru a identifica tensiunea arterială sistolică, respectiv diastolică.
- La prima vizită, măsuraţi TA la ambele braţe, pentru a putea detecta eventualele diferenţe datorate unei afecţiuni vasculare periferice. În cazul acesta luaţi ca referinţă valoarea mai mare, atunci când folosiţi metoda auscultatorie.
- Măsuraţi TA la 1, respectiv 5 minute după poziţionarea ortostatică a pacienţilor în vârstă, pacienţilor diabetici în care hipotensiunea ortostatică poate fi suspectată frecvent.
- Măsuraţi frecvenţa cardiacă prin palparea pulsului (30 s) după a doua determinare în poziţie şezândă.

Măsurarea TA în ambulatoriu

Sunt disponibile o serie de dispozitive (îndeosebi cele oscilometrice) care permit monitorizarea automată a TA, ducând astfel la obţinerea unui comportament aproape normal. Astfel de sisteme pot furniza informaţii asupra profilului TA în 24 h, precum şi asupra limitelor valorii tensionale în 24 h sau pe perioade mai restrânse: ziua, noaptea şi dimineaţa. Această informaţie nu trebuie să fie considerată ca substituent pentru informaţia derivată din măsurarea convenţională a TA. În orice caz, poate fi considerată ca furnizor de informaţie clinică suplimentară, având în vedere faptul că studiile demonstrează că TA de cabinet are o relaţie limitată cu TA în 24 h.

Când măsuraţi TA în 24 h, trebuie să acordaţi atenţie următoarelor criterii:

- Folosiţi numai aparate validate de protocoalele standardelor internaţionale.
- Folosiţi manşete de dimensiuni corespunzătoare şi comparaţi valorile iniţiale cu cele ale unui tensiometru, pentru a verifica dacă diferenţele nu sunt mai mari de ± 5 mmHg.

• Aveţi grijă ca citirea automată să nu se facă la intervale mai mari de 30 min., pentru a obţine un număr adecvat de valori şi pentru a avea cât mai multe ore reprezentate, dacă unele citiri sunt respinse datorită artefactelor.

• Instruiţi pacienţii să efectueze activităţi normale, dar să se abţină de la exerciţii extenuante şi să ţină braţul întins şi nemişcat în perioada măsurării.

• Cereţi pacientului să facă însemnări într-un jurnal privind evenimentele neobişnuite, durata şi calitatea somnului nocturn. Deşi în cadrul populaţiei şi la pacienţii hipertensivi între TA nocturnă şi TA vesperală este, în mod normal, o corelaţie strânsă, există dovezi că subiecţii cu TA nocturnă joasă, precum şi cei cu TA nocturnă relativ înaltă pot avea un pronostic nefavorabil.

• Efectuaţi o altă monitorizare ambulatorie, dacă prima examinare are mai puţin de 70% din valorile estimate datorită unui număr crescut de artefacte.

• Ţineţi minte că TA ambulatorie este, de obicei, cu câţiva mmHg mai redusă decât cea de cabinet.

După cum se indică în tabelul 5, în cadrul populaţiei, valorile tensionale de cabinet de 140/90 mmHg corespund cu aproximaţie unei valori medii în 24 h de 125/80 mmHg. Valorile medii vesperală şi nocturnă sunt cu câţiva mmHg mai ridicată, respectiv mai joasă, decât media în 24 h, iar valorile-reper se stabilesc cu mult mai greu datorită faptului că ele sunt puternic influenţate de comportamentul vesperal sau nocturn.

Tabelul 5

Reperele valorilor tensionale (mmHg) pentru definirea HTA în funcţie de diferite tipuri de măsurări

	TAs	TAd
De cabinet	140	90
De 24 h	125	80
La domiciliu	135	85

TA măsurată la domiciliu

Automăsurarea TA la domiciliu nu poate furniza informaţie extensivă în 24 h precum monitorizarea ambulatorie în 24 h a TA. Ea poate furniza valori pentru diferite zile în timpul unor comportamente cât mai apropiate de condiţiile zilnice de viaţă. Media pentru o perioadă de câteva zile a acestor valori a prezentat unele avantaje comune cu cele rezultate din măsurarea TA ambulatorie, şi anume: nu apare efectul „de halat alb", este mai reproductibilă şi un mai bun indicator pentru prezenţa şi progresia afectării de organ decât valorile de cabinet.

Când recomandaţi automăsurarea TA la domiciliu, trebuie să acordaţi atenţie următoarelor criterii:

- Recomandaţi numai folosirea aparatelor validate; nici unul dintre aparatele disponibile în prezent, cu măsurarea TA la nivelul articulaţiei pumnului, nu a fost validat corespunzător. La utilizarea acestor aparate, pacientul trebuie să fie instruit să ţină braţul la nivelul inimii.
- Recomandaţi un dispozitiv semiautomat în locul unui aparat cu mercur, pentru a evita unele dificultăţi în instruirea pacienţilor şi eroarea datorată problemelor de auz la pacienţii în vârstă.
- Instruiţi pacientul să-şi măsoare TA în poziţie şezândă, după câteva minute de odihnă. Informaţi-l că valorile măsurărilor pot fi diferite datorită variabilităţii spontane a TA.
- Evitaţi cererea unui număr excesiv de măsurări şi asiguraţi-vă că unele dintre acestea au fost făcute înainte de luarea medicaţiei, pentru a oferi informaţii asupra duratei efectului tratamentului.
- În ce priveşte măsurarea ambulatorie a TA, ţineţi cont că valorile normale sunt mai joase la automăsurare decât la măsurarea de cabinet (*tabelul 6*).
- Instruiţi pacientul asupra necesităţii informării medicului cu documentaţia corespunzătoare privind valorile măsurate şi menţionaţi necesitatea unui tratament prescris, fără modificări din propria iniţiativă.

Hipertensiunea izolată de cabinet sau „de halat alb”

La unii pacienţi, tensiunea arterială de cabinet este permanent ridicată, în timp ce tensiunea vesperală sau valorile tensionale în 24h sunt normale. Această situaţie este pe larg cunoscută ca „hipertensiune de halat alb”, deşi este de preferat termenul mai descriptiv şi mai puţin mecanicist de „hipertensiune izolată de cabinet (de spital)”, deoarece diferenţa dintre TA de cabinet şi TA ambulatorie nu se corelează cu creşterea TA în cabinet sau spital, indusă de răspunsul alert la prezenţa doctorului sau a asistentei medicale, deci cu adevăratul efect „de halat alb”.

Deşi mai puţin frecvent, un fenomen care este reversul hipertensiunii izolate de cabinet poate apărea la pacienţii cu tensiunea arterială de cabinet normală (sub 140/90 mmHg), aceştia putând avea valori tensionale ambulatorii ridicate („hipertensiune izolată ambulatorie”). S-a dovedit că aceşti indivizi au o prevalenţă a afectării organelor-ţintă mai mare decât cei cu TA normală.

Tabelul 6

Hipertensiunea izolată de cabinet (hipertensiunea „de halat alb”)

Diagnostic	TA de cabinet ≥ 140/90 (la câteva vizite); TA ambulatorie 24 h < 125/80 mmHg
Investigaţii	Posibili factori de risc metabolic; posibile afectări de organe-ţintă
Prescripţii	Modificări ale stilului de viaţă şi supraveghere permanentă; tratament medicamentos, dacă există dovezi de afectare a organului-ţintă

Aspecte importante în evaluarea antecedentelor personale şi heredo-colaterale

1. Durata şi nivelul anterior ale creşterii TA.
2. Elemente de hipertensiune secundară:
   a) antecedente de boală renală (exemplu: rinichi polichistic);

b) boală renală, infecții ale tractului urinar, hematurie, abuz de substanțe analgetice (afectarea parenchimului renal);
c) ingestia de cocaină, amfetamine, steroizi, AINS, ciclosporină;
d) episoade de anxietate, palpitații (feocromocitom), cefalee;
e) episoade de slăbiciune musculară și tetanie (aldosteronism).

3. Factori de risc:
   a) hipertensiune și boală cardiovasculară;
   b) hiperlipidemie;
   c) diabet zaharat;
   d) fumat;
   e) dietă;
   f) obezitate; gradul de sedentarism;
   g) personalitate.
4. Simptome ale leziunii de organ:
   a) cefalee, vertij, AIT, deficit motor-senzorial;
   b) palpitații, dureri precordiale, dispnee;
   c) sete, poliurie, nicturie, hematurie;
   d) extremități reci, claudicație intermitentă.
5. Terapie antihipertensivă utilizată anterior (medicamente utilizate, eficacitatea acestora și reacțiile adverse raportate).
6. Factori personali, familiali și de mediu.

Examen clinic

Hipertensiunea secundară și leziunea de organ

Semne care sugerează existența hipertensiunii secundare și a leziunii de organ

- Sindromul Cushing
- Neurofibromatoza (feocromocitom)
- Nefromegalia (rinichi polichistic)
- Auscultația de sufluri abdominale (hipertensiune renovasculară)

- Auscultația precordială/toracică (coarctație de aortă/boală aortică)
- TA redusă la nivel femural (coarctație de aortă/boală aortică)

Semne care sugerează leziunea de organ

- Creierul: suflu la nivel carotidian, deficit motor sau senzorial
- Retina: anomalii la examenul fundului de ochi
- Cordul: aritmie, galop ventricular, raluri pulmonare, edem periferic
- Arterele periferice: reducerea, absența sau asimetria pulsului, extremități reci; apariția de leziuni tegumentare datorate ischemiei

Examene paraclinice

Investigații de rutină

- Glicemie
- Colesterol total
- HDL-colesterol
- Trigliceride
- Acid uric
- Creatinină serică
- Hemoglobină/hematocrit
- Sumar de urină (completat cu examenul sedimentului urinar)
- Electrocardiograma

Investigații recomandate

- Ecocardiograma
- Ultrasonografia carotidiană (și femurală)
- Proteina C reactivă
- Microalbuminuria (esențială în cazul pacienților cu diabet zaharat)
- Proteinuria (cantitativă)
- Examenul fundului de ochi (în HTA severă)

Investigații complementare (de specialitate)

- În HTA complicată: evaluarea funcțiilor cerebrală, cardiacă și renală.
- Identificarea HTA secundare prin: măsurarea nivelului reninei, aldosteronului, corticosteroizilor, catecolaminelor; arteriografie; ultrasonografie, atât renală, cât și a corticosuprarenalei; tomografie computerizată (CT); creier: rezonanță magnetică nucleară (RMN).

În contextul european destul de uniform, unde boala cardiovasculară reprezintă prima cauză de morbiditate și mortalitate, examenul paraclinic de rutină ar trebui să includă următoarele investigații: *glicemia, colesterolul total, HDL, colesterolul, trigliceridele, ureea, creatinina, sodiul, potasiul, hemoglobina și hematocritul; sedimentul urinar; electrocardiograma.* Dacă glicemia preprandială depășește 6,1 mmol/ (110 mg/dl), ar trebui determinată glicemia postprandială sau efectuat un test de toleranță la glucoză. O glicemie preprandială de 7 mmol/l (126 mg/dl) sau o glicemie la 2 ore postprandial de 11 mmol/l (198 mg/dl) este considerată în prezent etalon pentru diabetul zaharat. Argumentele în favoarea utilizării proteinei C reactive în prevenția primară recomandă determinarea ei, în special la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic, mai ales în condițiile existenței la ora actuală a unor teste accesibile, cu sensibilitate ridicată.

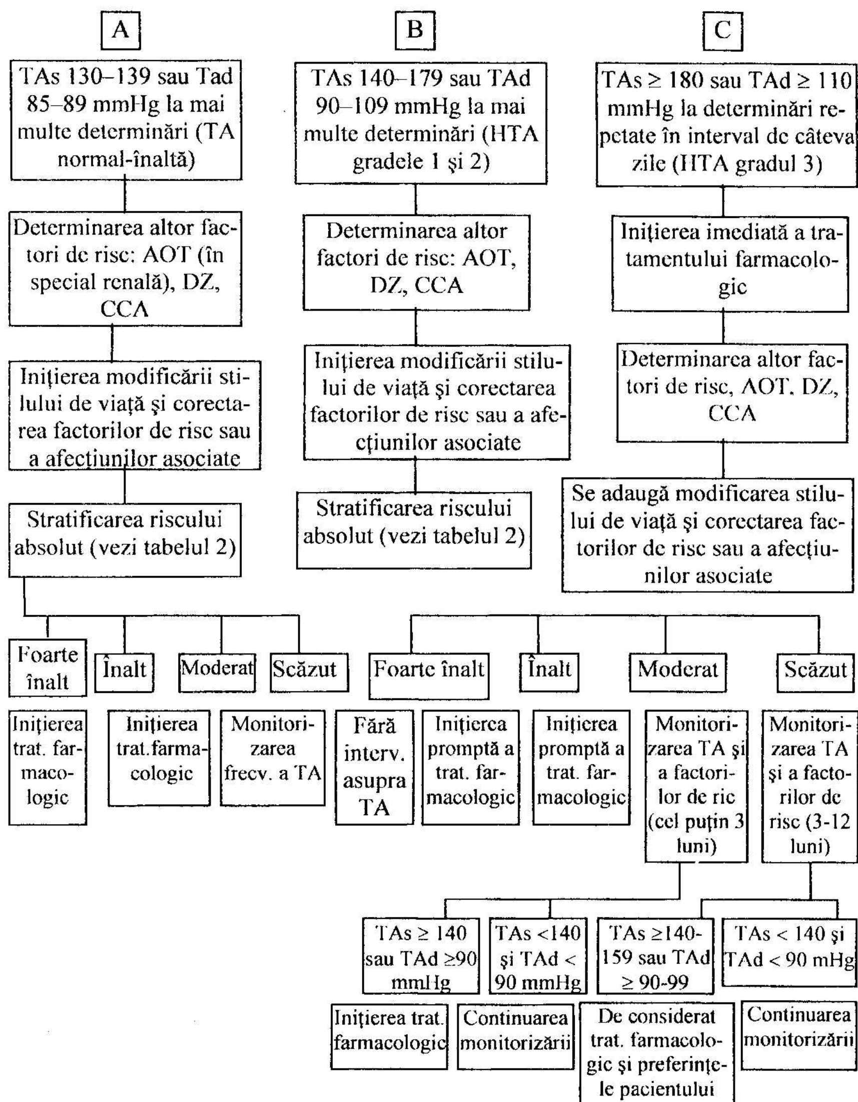
Abordare terapeutică

Momentul inițierii tratamentului antihipertensiv

Ghidurile pentru inițierea tratamentului antihipertensiv se bazează pe 2 criterii: 1) nivelul riscului cardiovascular global, după cum este indicat în *tabelul 2*; 2) nivelul tensiunilor arteriale sistolică și diastolică (*tabelul 1*). Nivelul total de risc cardiovascular reprezintă criteriul principal pentru intervenția terapeutică, în timp ce valorile crescute ale TA reprezintă, mai mult sau mai puțin, criterii pentru inițierea terapiei care să conducă la scăderea TA.

Comparativ cu ghidurile anterioare ale Societăţilor Europene sau cu ghidurile WHO/ISH, recomandările rezumate în ghidul ESH/ESC (2003) nu se limitează doar la subiecţi cu hipertensiune de gradele 1 şi 2, ci se extind şi la subiecţi cu valori normal-înalte ale presiunii arteriale. Recomandările actuale detaliază suplimentar modul de abordare al pacienţilor cu hipertensiune de gradul 3. Includerea persoanelor cu tensiunea arterială sistolică între 130 şi 139 mmHg şi tensiunea arterială diastolică între 85 şi 89 mmHg în cadrul subiecţilor la care este posibilă iniţierea de tratament antihipertensiv se bazează pe dovezi recente.

Întrucât dovada beneficiilor scăderii tensiunii arteriale la pacienţii cu tensiune arterială normal-înaltă este, deocamdată, limitată la pacienţii cu accident vascular cerebral, boală coronariană şi diabet, tratamentul antihipertensiv în acest interval de valori ale TA poate fi recomandat doar pacienţilor cu risc înalt.



Iniţierea tratamentului antihipertensiv. Decizie bazată pe nivelul iniţial al TA (A, B, C) şi pe nivelul global

TA – tensiune arterială; TAs – tensiune arterială sistolică; TAd – tensiune arterială diastolică; AOT – afectarea organelor-ţintă; CCA – condiţii clinice asociate

Fig. 1

Monitorizarea atentă a tensiunii arteriale fără intervenție medicamentoasă este recomandată pacienților cu scor de risc moderat sau scăzut, care se consideră că beneficiază îndeosebi de pe urma modificării stilului de viață și a corectării altor facori de risc (de ex. renunțarea la fumat).

Pacienților cu hipertensiune de gradele 1 și 2 li se recomandă să verifice constant valorile tensiunii arteriale, să-și modifice stilul de viață, pentru a evita factorii de risc. Tratamentul medicamentos antihipertensiv trebuie inițiat prompt la subiecții cu risc înalt sau foarte înalt, în timp ce subiecții cu risc scăzut sau moderat, ca și cei cu alți factori de risc cardiovascular trebuie monitorizați o perioadă îndelungată (cel puțin 3 ani) numai cu tratament nonfarmacologic. Dacă după perioada de monitorizare extinsă valorile sistolice ≥ 140 mmHg sau valorile diastolice ≥ 90 mmHg persistă, tratamentul medicamentos antihipertensiv trebuie inițiat la pacienții cu risc moderat și luat în considerare la pacienții cu risc scăzut (a căror tensiune arterială se încadrează, prin definiție, în gradul 1; vezi *tabelul 2*). La acest ultim grup de pacienți se recomandă ca preferințele și/sau resursele lor să influențeze decizia terapeutică, fără să aștepte un nivel mai înalt al valorilor tensionale pentru inițierea tratamentului (sistolică ≥ 150 mmHg sau diastolică ≥ 95 mm Hg).

Inițierea tratamentului la pacienții cu HTA de gradul 3

La acești subiecți, confirmarea nivelelor crescute ale tensiunii arteriale trebuie obținută în câteva zile, iar tratamentul trebuie instituit prompt, fără a fi nevoie să se determine preliminar riscul absolut (care este crescut chiar și în absența altor factori de risc). Identificarea completă a celorlalți factori de risc, a afectării organelor-țintă sau a bolilor asociate poate fi determinată după inițierea tratamentului, iar modificarea stilului de viață poate fi recomandată concomitent cu inițierea tratamentului medicamentos.

Obiective terapeutice

• Obiectivul principal de tratament al pacientului cu tensiune arterială crescută este reducerea maximă a riscului cardiovascular total de morbiditate şi mortalitate pe termen lung. Pentru aceasta este necesară excluderea factorilor de risc reversibili identificaţi, inclusiv fumatul, dislipidemia sau diabetul, şi tratamentul corespunzător al afecţiunilor clinice asociate şi al hipertensiunii arteriale per se.

• În baza studiilor actuale, se recomandă ca tensiunea arterială, atât cea sistolică, cât şi cea diastolică, să fie scăzută intensiv la valori de cel puţin 140/90 mm Hg şi chiar mai joase, dacă acest lucru este suportat de pacient, la toţi pacienţii hipertensivi şi la valori sub 130/80 mm Hg la diabetici, având în vedere că valori tensionale şi sistolice sub 140 mmHg pot fi atinse cu greu, îndeosebi la persoanele vârstnice.

Schimbarea modului de viaţă

• Un mod de viaţă normal ar trebui să fie instituit pentru toţi pacienţii, inclusiv pentru cei cu tensiunea arterială normal-înaltă şi pentru acei care necesită tratament medicamentos. Scopul este scăderea tensiunii arteriale, ţinerea sub control a factorilor de risc şi a condiţiilor clinice asociate.

• Schimbările modului de viaţă, responsabile de scăderea tensiunii arteriale şi care ar trebui luate în considerare, sunt:

1. abandonarea fumatului;
2. scăderea în greutate;
3. reducerea consumului de alcool;
4. exerciţiul fizic;
5. reducerea ingestiei de sodiu;
6. creşterea consumului de fructe şi legume şi reducerea consumului total de grăsimi, în special a celor saturate.

Tratamentul nemedicamentos al HTA

Programul nemedicamentos de diminuare a HTA trebuie recomandat tuturor pacienților, indiferent de gradul HTA și tratamentul medicamentos administrat.

Cum poate fi prevenită hipertensiunea arterială?

Orice persoană, indiferent de rasă, vârstă, sex sau ereditate, poate să prevină apariția și evoluția HTA. Vă prezentăm câteva posibilități:

1. Să vă mențineți greutatea optimă; pierdeți în greutate, dacă sunteți supraponderal.
2. Să efectuați activități fizice moderate.
3. Să consumați alimente cu conținut scăzut de sare și sodiu.
4. Să reduceți la minimum consumul de alcool.

Aceste reguli sunt indicate și în cazul tratamentului HTA.

Este mult mai bine să preveniți HTA!

Altă măsură importantă pentru sănătatea dumneavoastră este **să nu fumați.** Deși fumatul nu este legat direct de HTA, va crește riscul de a avea un atac de cord sau un accident vascular cerebral.

1. Mențineți-vă greutatea optimă; pierdeți în greutate, dacă sunteți supraponderal.

Pe masură ce greutatea corpului crește, se mărește și tensiunea arterială. Studiile au demonstrat că persoanele supraponderale au o șansă dublă să dezvolte HTA, comparativ cu cele normoponderale. Păstrându-vă greutatea în limitele normale, realizați o premisă esențială a sănătății fizice și psihice. Nu este important doar cât, ci și unde se depozitează excesul de grăsimi. Forma corpului este moștenită de la părinți, ca și culoarea ochilor. Unii sunt predispuși să se îngrașe pe abdomen, alții de-a lungul șoldurilor și pe coapse. Persoanele cu constituție „în formă de măr", cu exces de grăsime depusă în jurul mijlocului, au, se pare, un risc mai crescut de boală față de persoanele „în formă de para", cu depuneri pe șolduri și coapse. Indiferent unde se depune excesul ponderal, puteți reduce riscul de a face HTA începând să slăbiți. Chiar și pierderile ponderale mici sunt importante pentru a preveni HTA. Pentru a

slăbi, trebuie să consumaţi mai puţine calorii decât cheltuiţi. Dar nu trebuie să faceţi abuz de dietă doar pentru a vedea cât de repede slăbiţi. Cea mai bună dietă este cea în care slăbiţi încet, pierzând 250–500 de grame pe săptamână. Altă dietă: consumaţi mai puţin cu 500 calorii pe zi şi fiţi mai activi.

Vă propunem câteva sfaturi privind dieta.

1.1. Consumaţi alimente cu conţinut scăzut în calorii şi grăsimi.

Grăsimile conţin un număr mare de calorii. Astfel, reducând consumul de grăsimi, veţi reduce şi caloriile. Aceste alimente sunt: untul, margarina, carnea grasă, brânza, prăjiturile, bomboanele etc.

În continuare vă prezentăm o listă de alimente cu un conţinut scăzut de grăsimi, pe care le puteţi consuma liniştit.

ALIMENTE SĂRACE ÎN GRĂSIMI

- Carne de pui sau de curcan la cuptor, la grătar sau fiartă (fără piele); peşte; file de muşchi fără grăsime.
- Lapte degresat, brânză nesărată.
- Fructe şi legume proaspete, congelate sau uscate.
- Cereale şi pâine cu conţinut redus de sare.

1.2. Consumaţi alimente bogate în amidon şi fibre.

Acestea reprezintă un substituent excelent al grăsimilor, au un conţinut redus de calorii, dar sunt bogate în vitamine şi minerale.

ALIMENTE BOGATE ÎN FIBRE

- Fructe, legume, cereale, orez, mazăre şi fasole uscate.

Limitaţi cantităţile. Pentru a slăbi, este importantă şi cantitatea de alimente consumată. Micşoraţi porţiile de mâncare.

1.3. Efectuaţi activităţi fizice. Activitatea fizică consumă calorii. Împreuna cu o dieta echilibrată, ea vă va ajuta să slabiţi mai repede. Vă prezentăm câte calorii puteţi consuma în timpul diverselor activităţi cotidiene.

Tabelul 7

Consumul de calorii, în funcție de activitatea fizică

Activitatea fizică	Calorii/oră	
	Bărbați	Femei
Activități ușoare (dereticatul casei; golf)	300	240
Activități moderate (mersul pe jos 5–6 km, lucrul în grădină, mersul pe bicicletă 8–10 km, baschet)	460	370
Activități intense (alergare ușoară 15 km, fotbal, înot)	730	580
Activități foarte intense (alergare intensă 12 km, tenis, schi)	920	740

2. Efectuați activități fizice moderate.

Activitatea fizică sistematică va micșora riscul de a suferi afecțiuni cardiace, va reduce nivelul de colesterol din sânge, va crește nivelul de HDL-colesterol (colesterolul „bun” care nu se depune pe artere) și va contribui la scăderea tensiunii arteriale. Persoanele active au un risc cu 50% mai scăzut de a face HTA, comparativ cu persoanele sedentare. Nu trebuie să fiți un maratonist pentru a putea beneficia de pe urma activității fizice. Chiar și activitățile ușoare, efectuate zilnic, vă pot fi de folos.

Vă propunem câteva sfaturi.

- Folosiți scările în locul ascensorului.
- Coborâți din autobuz cu o stație sau două înainte de destinație și mergeți pe jos restul drumului.
- Parcați mașina mai departe de magazin, birou sau locul de muncă.
- Munciți în grădină.
- Mergeți cu bicicleta.
- Mergeți la dansuri.

Exercițiile mai complicate aduc de asemenea beneficii. Ajută la revigorarea plămânilor, a inimii și vă protejează de bolile cardiovasculare. Astfel, înotul, alergatul, săritul cu coarda sunt numite activități aerobice. Aceasta înseamnă că organismul folo-

seşte oxigen pentru a produce energia necesară. Exercițiile aerobice sunt de folos pentru inimă şi plămâni, dacă sunt efectuate la intensitatea necesară cel putin 30 de minute, de trei sau patru ori pe săptămână. Dacă nu aveți 30 min. pentru o pauză, atunci munciți în grădină două perioade de câte 15 min. sau trei perioade de câte 10 min.

Majoritatea persoanelor nu trebuie să se prezinte la medic înainte de a începe un astfel de program gradual. Dar dacă suferiți de o afecțiune cardiacă, ca de exemplu HTA, dacă simțiți dureri în zona pieptului sau umerilor, dacă sunteți slăbit şi amețit, dacă rămâneți fără respirație după eforturi de mică intensitate ori sunteți în vârstă şi nu ați făcut mişcarii fizice niciodată, trebuie să vă adresați medicului înainte de a începe o activitate fizică.

3. Consumați alimente cu conținut scăzut de sare şi sodiu.

De obicei, consumăm mai multă sare (clorură de sodiu) decât avem nevoie.

Persoanele care suferă de HTA reduc consumul de sare, reuşind o scădere a valorilor tensionale. Afro-americanii şi vârstnicii sunt mult mai afectați de consumul de sare. Deoarece nu există o metodă exactă de a depista persoanele care vor suferi de pe urma consumului de sodiu, este de preferat o limitare a consumului de sare, pentru a preveni HTA.

Toate persoanele pot consuma în jur de 6 grame de sare pe zi, echivalentul a 2400 miligrame de sodiu. Aceasta reprezintă o linguriță de sare de masă. Nu uitați să țineți cont de toate alimentele cu conținut de sare din dieta zilnică. Americanii consumă 4000–6000 miligrame de sodiu pe zi. În functie de apetitul personal, trebuie să ne aşteptăm la valori similare şi pentru români. Cu toții trebuie să reducem consumul de sodiu. Vă puteți deprinde să consumați mai puțină sare fără să simțiți vreun disconfort.

Iată doar câteva indicații.

- Verificați etichetele alimentelor pentru a vedea conținutul lor de sodiu. Căutați produse cu inscripțiile *Sodium free*, *Very low sodiu*, *Light in sodiu*, *Reduced or less sodiu*, ceea

ce înseamnă că alimentele conţin o cantitate mică de sodiu sau nu-l conţin deloc.

- Cumpăraţi legume proaspete, congelate sau conservate fără sare. Aceeaşi recomandaţie este valabilă şi pentru peşte, carnea de pasăre, porc sau vită.
- Preparaţi cerealele, pastele fără sare. Evitaţi cerealele, pastele, orezul cu diferite arome, deoarece pot conţine un surplus de sare.

Alegeţi, pe cât e posibil, alimente semipreparate sau preparate, cu un conţinut scăzut de sodiu.

4. Reduceţi la minimum consumul de alcool.

Consumul excesiv de alcool poate creşte TA. Astfel, în cazul în care consumaţi băuturi alcoolice, limitaţi-vă la maximum 2 pahare pe zi, pentru femei – chiar 1 pahar pe zi.

Iată ce se subînţelege prin „un pahar":

– 30 ml votcă, până la 50 ml alte băuturi alcoolice, mai slabe,
– 140 ml vin,
– 340 ml bere.

Aţi auzit, probabil, că alcoolul, consumat în cantităţi mici, este bun pentru sănătate: scade TA şi lungeşte viaţa. Sau că vinul previne depunerea grăsimilor în pereţii arterelor. Chiar dacă toate acestea ar putea fi adevărate, trebuie să cunoaştem şi reversul medaliei. Prea mult alcool duce la multe suferinţe organice: boli ale ficatului, pancreasului, inimii, creierului.

Deci, trebuie să reduceţi consumul de alcool.

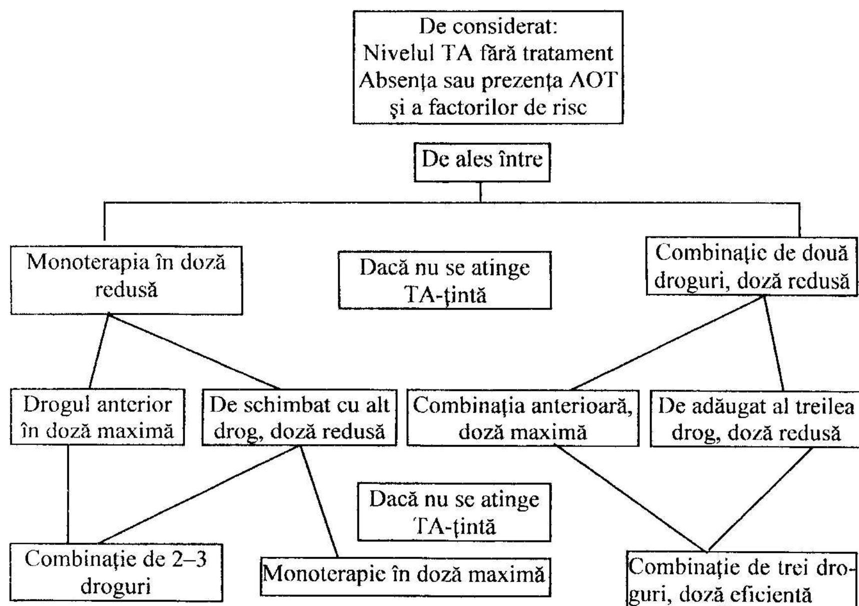
Terapie farmacologică

Principiile tratamentului medicamentos *(figura 2)*

Monoterapie vs terapie combinată

- La mulţi hipertensivi, sau chiar la toţi, terapia trebuie iniţiată gradat, iar valorile-ţintă ale TA se vor atinge progresiv, în câteva săptămâni.

- Pentru a atinge valorile-țintă ale TA la o mare categorie de pacienți, este preferabilă utilizarea unei combinații de agenți hipotensori.
- În acord cu valorile de bază ale TA și prezența sau absența complicațiilor, pare rezonabilă inițierea tratamentului deopotrivă cu o doză redusă dintr-un singur agent sau cu o combinație de agenți în doză redusă.
- Există avantaje și dezavantaje pentru ambele abordări.



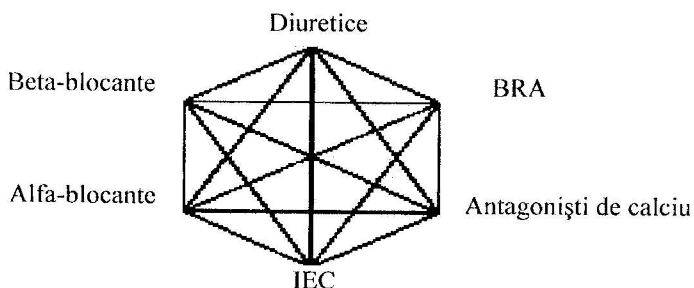
Alegerea monoterapiei sau a terapiei combinate
TA – tensiune arterială: AOT – afectarea organelor țintă

Fig. 2

Combinații din 2 agenți hipotensori, care s-au dovedit a fi eficiente și bine tolerate (fig. 3):

- diuretic și beta-blocant;
- diuretic și IEC sau antagonist de receptor de angiotensină;
- antagonist de calciu (dihidropiridinice) și beta-blocant;

- antagonist de calciu şi IEC sau antagonist de receptori de angiotensină;
- antagonist de calciu şi diuretic;
- alfa-blocant şi beta-blocant;
- alte combinaţii (de exemplu, cu agenţi hipotensori cu acţiune centrală, de tipul agoniştilor de receptori alfa 2 sau modulatori de receptori de imidazolină I_2, sau IEC şi sartani) pot fi folosite dacă este necesar, iar în multe cazuri poate fi nevoie de 3 sau chiar 4 medicamente.



Posibile combinaţii ale diferitor clase de agenţi antihipertensivi.
Combinaţiile cele mai raţionale sunt reprezentate cu linie continuă.
În casete sunt reprezentate clasele de agenţi antihipertensivi care aduc beneficii în trialuri controlate intervenţionale.
IEC – inhibitori ai enzimei de conversie.
BRA – blocanţi ai receptorilor de angiotensină 1.

Fig. 3

Este recomandabilă utilizarea preparatelor cu durată lungă de acţiune, care să asigure acoperirea pe 24 de ore şi administrarea o dată pe zi. Acest tip de medicaţie asigură, pe de o parte, o bună complianţă a pacientului la tratament şi, pe de altă parte, o minimalizare a variabilităţii valorilor de tensiune arterială, astfel asigurându-se o protecţie solidă împotriva riscului de accidente cardiovasculare majore şi afectarea organelor-ţintă.

Alegerea tratamentului antihipertensiv

- Beneficiile principale ale tratamentului antihipertensiv se datorează scăderii TA.
- De asemenea, există dovezi că anumite clase de droguri pot avea efecte diferite la grupe speciale de pacienți.
- Drogurile nu sunt echivalente din punct de vedere al reacțiilor adverse, mai ales la anumiți pacienți.
- Clasele principale de agenți antihipertensivi – diuretice, beta-blocante, antagoniști de calciu, IEC, antagoniști de receptori de angiotensină – sunt răspunzătoare de inițierea și menținerea terapiei.
- A pune accentul pe identificarea clasei de inițiere a terapiei nu mai constituie la ora actuală o necesitate, datorită faptului că, pentru a atinge nivelul-țintă al TA, este necesară folosirea a două sau mai multor droguri în combinație.
- Având în vedere spectrul dovezilor disponibile, alegerea drogurilor va fi influențată de mai mulți factori, inclusiv:
  - experiența anterioară a pacientului în droguri antihipertensive;
  - costul terapiei;
  - profilul de risc, prezența sau absența afectării de organe-țintă, boala cardiovasculară sau renală manifestată clinic, diabetul;
  - preferințele pacientului.

Tabelul 8

Indicații și contraindicații în folosirea medicamentelor antihipertensive

Medicamente	Indicații	Contraindicații	
		absolute	relative
Diuretice tiazidice	IC congestivă; hipertensivi vârstnici; HTA sistolică izolată; hipertensivi de origine africană	Guta	Sarcina
Diuretice de ansă	IR; IC congestivă		
Diuretice antialdosteronice	IC congestivă; stare post-IMA	IR; Hiperkaliemie	

Continuare

Beta-blocante	Angină pectorală; postinfarct miocardic; IC congestivă; sarcină; tahiaritmii	Astm bronşic; Boală pulmonară cronică obstructivă; Bloc AV grad 2 sau 3	Boală vasculară periferică; Intoleranţă la glucoză; Atleţi şi pacienţi activi
Antagonişti de calciu (dihidropiridine)	Vârstnici; HTA sistolică izolată; angină pectorală; boală vasculară periferică; atero scleroză carotidiană; sarcină		Tahiaritmii; IC congestivă
Antagonişti de calciu (Verapamil, Diltiazem)	Angină pectorală; ateroscleroză carotidiană; tahicardie supraventriculară	Bloc AV grad 2 sau 3; IC congestivă	
Inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei (IEC)	IC congestivă; disfuncţie VS; postinfarct miocardic; nefropatie nondiabetică, nefropatie diabetică tip I; proteinurie	Sarcină; Hiperkaliemie; Stenoză de artere renale bilaterală	
Blocanţi de receptori de angiotensină II (blocanţi de AT1)	Nefropatie diabetică tip II; microalbuminurie diabetică; proteinurie; hipertrofie ventriculară stângă; tuse în IEC	Sarcină; Hiperkaliemie; Stenoză de artere renale bilaterală	
Alfa-blocante	Hiperplazie prostatică benignă (HPB); hiperlipidemie	Hipotensiune ortostatică	IC congestivă

Notă: AV – atrioventricular ; VS – ventriculul stâng.

Există şi dovezi ale eficacităţii diverselor clase de medicamente la anumite grupe de pacienţi. De exemplu, antagoniştii de receptori de angiotensină par a fi mai eficienţi în prevenţia accidentelor vasculare cerebrale decât beta-blocantele sau terapia

obişnuită, în special la cei cu hipertrofie ventriculară stângă sau la vârstnici. De asemenea, diureticele tiazidice, singure sau în combinaţie cu alţi compuşi, ar putea fi mai utile decât alţi agenţi hipotensori în prevenirea insuficienţei cardiace congestive. Tratamentul cu IEC şi antagoniştii de receptori de angiotensină a încetinit rata de progresie a afectării renale în nefropatia diabetică şi nondiabetică. Antagoniştii de receptori de angiotensină par a fi mai eficienţi decât beta-blocantele în regresia hipertrofiei ventriculare stângi; antagoniştii de calciu s-au dovedit mai eficienţi decât diureticele sau beta-blocantele, iar IEC sunt mai eficienţi decât diureticele în încetinirea procesului de ateromatoză carotidiană. Nu în ultimul rând, medicamentele nu sunt egale în ceea ce priveşte reacţiile adverse pentru fiecare pacient în parte, aspect ce va influenţa alegerea medicaţiei în funcţie de preferinţele pacientului, pentru o mai bună complianţă şi succesul terapiei.

Aşadar, se poate concluziona că principalele clase de hipotensoare – diuretice, beta-blocante, antagonişti de calciu, IEC şi antagonişti de receptori de angiotensină – pot fi folosite la iniţierea şi menţinerea terapiei antihipertensive. Deşi întreruperea singurului trial care a testat un alfa-blocant (braţul cu doxazosin din ALLHAT) a fost criticată, dovezile în favoarea utilizării unui alfa-blocant sunt mult mai sărace în raport cu cele ale beneficiului obţinut prin utilizarea altor agenţi hipotensori. Totuşi, alfa-blocantele pot fi luate în considerare mai ales pentru terapia combinată. Hipotensoarele cu acţiune centrală (agoniştii adrenoreceptorilor alfa 2 şi modulatorii receptorilor de imidazolină I2) pot fi de asemenea de folos în terapia combinată. Tentativa de a identifica prima clasă de medicamente cu care să fie iniţiat tratamentul este dificilă, mai ales că în marea majoritate a cazurilor pentru atingerea valorilor-ţintă ale tensiunii arteriale este nevoie de două sau mai multe medicamente, în special la cei cu tensiune arterială iniţială mare şi leziuni de organe-ţintă.

Abordări terapeutice în condiții speciale

Tratamentul antihipertensiv la vârstnici

- Conform studiilor randomizate, cu control placebo, nu există nici o îndoială că vârstnicii beneficiază de terapia antihipertensivă în ceea ce privește reducerea mortalității și a morbidității cardiovasculare, indiferent dacă aceștia au hipertensiune sistolodiastolică sau hipertensiune sistolică izolată.
- Inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici trebuie să respecte recomandările generale, dar aceasta trebuie să fie făcută în mod gradat, în special la indivizii mai sensibili.
- Măsurarea presiunii arteriale ar trebui de asemenea să fie efectuată în ortostatism, pentru a exclude de la tratament indivizii cu hipotensiune ortostatică marcată.
- Mulți pacienți vârstnici au și alți factori de risc, afectări ale organelor-țintă și condiții cardiovasculare asociate, caz în care trebuie să chibzuim bine alegerea primului medicament antihipertensiv.
- Mulți pacienți vârstnici necesită două sau mai multe antihipertensive pentru controlul tensiunii arteriale, în special pentru că adesea este dificil să scazi tensiunea arterială sistolică sub 140 mmHg.
- O metaanaliză recentă a concluzionat că la subiecții în vârstă de 80 de ani și mai mult, evenimentele cardiovasculare fatale și nonfatale, dar nu și mortalitatea, sunt reduse print-un tratament antihipertensiv.

Tratamentul antihipertensiv la diabetici

- Măsurile nonfarmacologice (în special scăderea în greutate și reducerea aportului de sare) ar trebui recomandate tuturor pacienților cu tip 2 de diabet, indiferent de existența hipertensiunii arteriale. Aceste măsuri ar putea fi suficiente pentru a normaliza tensiunea arterială la pacienții cu tensiune la limită sau hiperten-

siune de gradul 1, facilitând astfel controlul tensiunii arteriale de către agenţii antihipertensivi.

• Valorile-ţintă ale tensiunii arteriale, care trebuie atinse fie printr-o terapie comportamentală, fie printr-o terapie farmacologică, sunt mai mici de 130/80 mmHg.

• Pentru a atinge aceste ţinte, cel mai adesea va fi nevoie de o combinaţie medicamentoasă.

• Se recomandă ca toţi agenţii antihipertensivi, eficace şi bine toleraţi, să fie folosiţi în asociere.

• Datele existente arată că renoprotecţia beneficiază de includerea obligatorie a unui IEC în tipul 1 de diabet şi a unui blocant de receptor de angiotensină în tipul 2 de diabet.

• La pacienţii cu tip 2 de diabet, cu tensiune arterială la limită, care pot atinge valorile-ţintă ale tensiunii arteriale sub monoterapie, medicamentul de iniţiere ar trebui să fie un blocant al sistemului renină–angiotensină.

• Depistarea microalbuminuriei la diabeticii de tip 1 sau 2 reprezintă indicaţie de tratament antihipertensiv, în special cu un blocant al sistemului renină–angiotensină, indiferent de valorile tensiunii arteriale.

Boala cerebrovasculară concomitentă

Datele privind beneficiile terapiei antihipertensive la pacienţii care au suferit deja un AVC sau un AIT (prevenţie secundară) până în prezent au fost echivoce. Publicarea studiilor recente au demonstrat clar beneficiile scăderii tensiunii arteriale la pacienţii cu manifestări de boală cerebrovasculară în antecedente, chiar dacă tensiunea arterială iniţială era în limite normale.

Spre exemplu, studiul PATS, studiu randomizat, dublu orb, cu control placebo, a demonstrat pe pacienţi cu AIT sau istoric de AVC fără sechele severe că scăderea TA cu 5/2mm Hg cu un diuretic (indapamidă) a redus incidenţa accidentului vascular total cu 29% (P<0,001); rezultatele au fost similare şi la pacienţii hipertensivi şi normotensivi.

Studiul PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurent Stroke Study) a avut ca scop determinarea efectelor scăderii tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi și nonhipertensivi cu antecedente de AVC sau AIT (stabilit clinic). Tratamentul activ, care constă dintr-un cocteil flexibil format dintr-un IEC, cu adăugarea indapamidei, la discreția medicului curant, a redus incidența AVC cu 28% (P<0,0001) și incidența evenimentelor cardiovasculare totale cu 26% (P<0,0001). S-au înregistrat reduceri similare ale riscului de AVC și de evenimente cardiovasculare în subgrupele de hipertensivi și nonhipertensivi.

Este încă discutabil, dacă tensiunea arterială crescută în AVC acut ar trebui scăzută, în ce măsură și cu ce mijloace. Deocamdată, există mai multe întrebări decât răspunsuri, dar studiile în acest sens continuă.

Cardiopatia ischemică și insuficiența cardiacă asociată

Riscul unui eveniment recurent la pacienții cu cardiopatie ischemică este semnificativ influențat de nivelul tensiunii arteriale, iar hipertensiunea deseori este o stare clinică prezentă sau trecută la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Totuși, doar puține studii au testat efectele scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu insuficiență cardiacă congestivă.

Beta-blocantele, IEC și compușii antialdosteronici sunt bine integrați în regimurile terapeutice de prevenție a evenimentelor cardiovasculare și în creșterea supraviețuirii pacienților care au suferit un IMA și cu insuficiență cardiacă. Dar beneficiul datorat scăderii tensiunii arteriale și, concomitent, cel al acțiunii specifice a medicamentului nu au fost încă elucidate.

Sunt de asemenea date care sprijină folosirea antagoniștilor receptor de angiotensină II în insuficiența cardiacă congestivă ca alternativă la IEC sau în combinație cu IEC. Rolul blocanților canalelor de calciu în prevenția evenimentelor coronariene a fost dovedit în studiul ALLHAT, care a arătat că tratamentul cu o dihidropiridină cu durată lungă de acțiune este la fel de eficace ca acela

cu alţi agenţi antihipertensivi. Blocanţii canalelor de calciu par a fi mai puţin eficace în prevenirea insuficienţei cardiace congestive, însă o dihidropiridină cu durată lungă de acţiune poate fi folosită dacă hipertensiunea este rezistentă la alţi agenţi.

Tratamentul antihipertensiv la pacienţii cu disfuncţie renală

- Înainte ca terapia antihipertensivă să devină disponibilă, afectarea renală era frecventă la pacienţii cu hipertensiune esenţială.
- Protecţia renală la diabetici are două cerinţe principale:
  - controlul strict al tensiunii arteriale (<130/80 mmHg şi chiar mai puţin, dacă proteinuria este >1g/zi);
  - scăderea proteinuriei la valori cât mai apropiate de normal.
- Scăderea proteinuriei fie cu un IEC, fie cu un antagonist al receptorului de angiotensină II este necesară.
- Pentru atingerea valorilor-ţintă ale tensiunii arteriale, terapia combinată este deseori necesară, prin adăugarea unui diuretic sau a unui blocant al canalelor de calciu.
- Pentru a preveni sau întârzia nefroscleroza la pacienţii hipertensivi nondiabetici, blocada sistemului renină–angiotensină pare a fi mai importantă decât atingerea unor valori foarte joase ale tensiunii arteriale, însă datele sunt până acum limitate la pacienţii afro-americani, studii adecvate ale altor grupuri etnice fiind necesare. Pare riscantă, totuşi, scăderea agresivă a tensiunii arteriale la toţi pacienţii hipertensivi cu funcţie renală modificată.
- O intervenţie terapeutică integrată (antihipertensive, statine, antiagregante plachetare etc.) constantă trebuie luată în consideraţie la pacienţii cu leziuni renale.

Hipertensiunea şi sarcina

Tulburările hipertensive la femeile însărcinate rămân o cauză majoră a morbidităţii şi mortalităţii materne, fetale şi neonatale, nu numai în ţările slab dezvoltate, ci şi în cele industrializate. Fiziologic, tensiunea arterială scade, în mod normal, în al doilea

trimestru, atingând o medie cu 15 mmHg mai mică față de valorile de până la sarcină. În al treilea trimestru, tensiunea arterială revine sau depășește valorile de până la sarcină. Această fluctuație are loc la femeile normotensive, la cele cu antecedente de hipertensiune, dar și la cele care vor dezvolta hipertensiune specifică perioadei de sarcină.

Definiția hipertensiunii în perioada de sarcină nu este uniformă. Ea includea o creștere a tensiunii arteriale pe parcursul celui de-al doilea trimestru, de la valoarea de bază din primul trimestru. Acum se cere o definiție bazată pe valori absolute ale tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică mai mare sau egală cu 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică mai mare sau egală cu 90 mmHg). Este important să se confirme tensiunea arterială ridicată în două cazuri diferite. Se recomandă ca sunetele ambelor faze (4 și 5) Korotkov să fie înregistrate. Faza 4 ar trebui folosită pentru inițierea investigației clinice.

Hipertensiunea în perioada de sarcină nu reprezintă o entitate individuală; ea cuprinde:

* *hipertensiunea preexistentă*, care complică 1–5% din cazurile de sarcină, fiind definită tensiune arterială mai mare sau egală cu 140/90 mmHg, și care fie că precedă sarcina, fie că se dezvoltă în primele 20 de săptămâni de sarcină și, în mod normal, persistă mai mult de 42 de zile postpartum. Se poate asocia cu proteinuria;

* *hipertensiunea gestațională*, care este cauzată chiar de sarcină, fără proteinurie. Hipertensiunea gestațională asociată cu proteinuria semnificativă (> 300 mg/l sau > 500 mg/24 h sau dipstick 2+ sau mai mult) este cunoscută sub denumirea de preeclampsie. Hipertensiunea se dezvoltă după 20 de săptămâni de sarcină. În majoritatea cazurilor, dispare în 42 de zile postpartum. Hipertensiunea gestațională este caracterizată de perfuzia deficitară a fătului;

* *hipertensiunea preexistentă + hipertensiunea gestațională supraadăugată cu proteinurie*. Hipertensiunea preexistentă este asociată cu agravarea tensiunii arteriale și excreția de proteine ≥ 3

g/zi, în urina colectată după 24 de ore, după 20 de săptămâni de sarcină şi corespunde terminologiei anterioare – *hipertensiune cronică cu preeclampsie supraadăugată*;

* *hipertensiunea prenatală neclasificabilă* – hipertensiunea cu sau fără manifestări sistemice, dacă tensiunea arterială a fost pentru prima dată înregistrată după 20 de săptămâni de sarcină. Reevaluarea este necesară la 42 de zile postpartum sau după această perioadă. Dacă hipertensiunea dispare până atunci, situaţia ar trebui reclasificată ca hipertensiune gestaţională cu sau fără proteinurie. Dacă hipertensiunea nu dispare până atunci, diagnosticul pacientei va fi *hipertensiune preexistentă*. Edemul se întâlneşte în aproximativ 60% din sarcinile normale şi nu mai este folosit în diagnosticarea preeclampsiei.

Dereglările hipertensive la femeile însărcinate, în special hipertensiunea, cu sau fără proteinurie, pot produce alterări hematologice, renale şi hepatice, care pot afecta negativ pronosticul neonatal şi matern. Investigaţiile de bază, de laborator, recomandate pentru monitorizarea pacientelor cu hipertensiune în perioada de sarcină, sunt prezentate în *tabelul 9*.

Tabelul 9

Investigaţii paraclinice uzuale recomandate pentru monitorizarea pacientelor cu hipertensiune de sarcină

Hemoglobina şi hematocritul	Hemoconcentraţia susţine diagnosticul de hipertensiune gestaţională cu sau fără proteinurie. Indică severitatea. Nivele reduse în cazuri foarte severe, datorită hemolizei neonatale favorabile.
Trombocite	Nivelele < 100 000 x 109/l pot sugera consum la nivelul microcirculaţiei. Nivelele corespund severităţii şi sunt predictive pentru rata de recuperare postpartum, mai ales la femeile cu sindrom HELLP.
AsAT, AlAT	Nivelele crescute sugerează afectare hepatică. Nivelele progresive sugerează severitatea agravării.

LDH	Nivelele crescute sunt asociate cu hemoliza şi afectarea hepatică. Pot reflecta severitatea şi pot fi predictive pentru potenţialul de recuperare post-partum, mai ales la femeile cu sindrom HELLP.
Proteinuria pe 24 de ore	Standard în cuantificarea proteinuriei. Dacă depăşeşte 2g/zi, este indicată monitorizarea foarte atentă. Dacă depăşeşte 3g/zi, se va lua în considerare întreruperea sarcinii.
Sumar de urină	Testul de culoare semicantitativ pentru proteinurie (dipstick) are rate semnificative de teste fals-pozitive şi fals-negative. Dacă testul dipstick este pozitiv (1), colectarea urinei pe 24 de ore este necesară pentru confirmarea proteinuriei. Rezultatul negativ la dipstick nu exclude proteinuria, mai ales dacă TAd > 90mm Hg.
Acid uric	Nivelele crescute sunt utile în diagnosticul diferenţial al hipertensiunii gestaţionale şi pot reflecta severitatea.
Creatinină serică	Nivelele scad în sarcină. Nivelele crescute suge-rează severitate crescută a HTA; poate fi necesară cuantificarea clearance-ului la creatinină pe 24 de ore.

Notă. HELLP – hemoliză, nivele crescute de transaminaze şi trombocitopenie. AsAT – aspartat aminotransferază. A_lAT – alanin aminotransferază. LDH – lactat dehidrogenază.

Majoritatea femeilor cu hipertensiune preexistentă perioadei de sarcină au hipertensiune uşoară sau moderată (140–179/90–109 mmHg) şi au un risc scăzut de complicaţii cardiovasculare pe perioada scurtă a sarcinii. Femeile cu hipertensiune esenţială şi funcţie renală normală au o evoluţie maternală şi neonatală bună, sunt candidate la terapia fără medicamente, pentru că nu există dovezi că tratamentele farmacologice au ca rezultat efecte neonatale favorabile.

Tratamentul nonfarmacologic ar trebui folosit la femeile însărcinate cu TAs de 140–149 mmHg sau TAd de 90–99 mmHg, sau cu ambele.

Tratamentul, depinzând de TA, vârsta pacientei, prezența factorilor de risc matern în asociere cu factorii de risc fetal, presupune o supraveghere atentă, limitarea activităților şi repaus la pat, păstrarea decubitului lateral stâng. Se recomandă o dietă normală, fără a fi interzisă sarea. Intervențiile preventive, care au ca scop reducerea incidenței hipertensiunii gestaționale, în special a preeclampsiei, inclusiv surplusul de calciu (2g/zi), surplusul de ulei de peşte şi terapia cu doze mici de acid acetilsalicilic, nu au reuşit să inducă beneficii constante, aşa cum se aştepta, în special la fetus.

Aspirina, în doze mici, este administrată femeilor cu istoric de preeclampsie.

Deşi scăderea greutății poate ajuta la reducerea TA a femeilor obeze care nu sunt însărcinate, aceasta nu se recomandă în perioada de sarcină. Scăderea greutății poate fi asociată cu greutatea neonatală redusă şi scăderea consecutivă a creşterii copilului cu mamă obeză supusă dietei.

În timp ce scopul tratării hipertensiunii este de a reduce riscul matern, agenții selectați trebuie să fie eficienți şi să-i ofere siguranță fetusului. TAs – 170 mmHg sau TAd – 110 mmHg la o femeie însărcinată ar trebui să fie considerată o urgență, iar spitalizarea este absolut necesară. Tratamentul farmacologic cu labetalol (intravenos) sau metildopa administrat oral, sau nifedipin ar trebui luat în considerare. Hidralazina (intravenos) nu ar mai trebui considerată o alegere de primă intenție, deoarece aplicarea acestui tratament este asociată cu mai multe efecte adverse perinatale decât oricare alte medicamente.

Astfel, nivelul de la care se începe tratamentul antihipertensiv este de 140 mmHg pentru TAs şi de 90 mmHg pentru TAd la femeile cu hipertensiune gestațională, fără proteinurie sau hipertensiune preexistentă înainte de 28 de săptămâni de sarcină; la cele cu hipertensiune gestațională şi proteinurie sau simptome în orice moment pe perioada sarcinii; la cele cu hipertensiune preexistentă şi care prezintă condiții de afectare a organului-țintă şi la cele cu

hipertensiune preexistentă şi hipertensiune gestaţională supra-adăugată. În alte circumstanţe, aceste valori sunt: TAs de 150 mmHg şi TAd de 95 mmHg.

Pentru hipertensiunea uşoară, metildopa, labetalol, antagoniştii de calciu şi beta-blocantele reprezintă opţiunile terapeutice. Beta-blocantele se dovedesc a fi mai puţin eficiente decât antagoniştii de calciu. Oricum, antagoniştii de calciu nu ar trebui administraţi concomitent cu sulfatul de magneziu (există riscul de hipotensiune datorat sinergismului potenţial). Inhibitorii ECA şi antagoniştii angiotensinei 2 nu ar trebui să fie administraţi femeilor însărcinate. Volumul de plasmă se reduce în preeclampsie, de aceea terapia cu diuretice este nepotrivită. Sulfatul de magneziu (i.v.) s-a dovedit a fi eficient în prevenirea eclampsiei şi în tratarea convulsiilor. Provocarea naşterii este necesară în cazul hipertensiunii gestaţionale cu proteinurie şi în condiţii adverse, cum ar fi: tulburări vizuale, anomalii de coagulare sau afectare fetală.

Alăptarea nu creşte TA a mamei. Toţi agenţii antihipertensivi administraţi mamei se excretă în laptele matern. Majoritatea medicamentelor antihipertensive sunt prezente, în concentraţii foarte scăzute, cu excepţia propranololului şi nifedipinei, ale căror concentraţii sunt similare, în laptele şi în plasma mamei.

Hipertensiunea refractară

Hipertensiunea poate fi clasificată ca rezistentă la tratament sau refractară, atunci când după aplicarea unui plan terapeutic, care să includă măsuri de schimbare a modului de viaţă şi prescrierea a cel puţin trei medicamente antihipertensive în doze adecvate, nu s-a reuşit scăderea suficientă a tensiunii arteriale sistolice şi diastolice. În acest caz, pacientul trebuie să consulte un medic specialist, deoarece hipertensiunea refractară se asociază adesea cu afectarea organelor-ţintă.

Cauzele hipertensiunii refractare:

- hipertensiunea secundară nediagnosticată;
- aderenţa slabă la planul de tratament;

• folosirea în continuare a medicamentelor care cresc tensiunea arterială;
• modul de viață neschimbat, inclusiv:
– creştere în greutate;
– consum exagerat de alcool (NB binge drinking);
• retenție de lichid datorată:
– tratamentului diuretic inadecvat;
– insuficienței renale progresive;.
– aportului crescut de sodiu.

Cauzele falsei hipertensiuni refractare:
• pertensiunea izolată de cabinet („de halat alb");
• utilizarea unor manşoane inadecvate în cazul brațelor mai groase.

Se descriu mai multe cauze care determină rezistența la tratament, inclusiv cazurile de falsă hipertensiune, cum ar fi hipertensiunea izolată de cabinet („de halat alb") şi utilizarea unor manşoane inadecvate în cazul pacienților cu brațe mai groase. Una dintre cauzele cele mai importante de hipertensiune refractară este slaba complianță (aderență) la tratament. În aceste cazuri, dacă oricare alte abordări eşuează, poate fi utilă suspendarea oricărui tratament medicamentos sub atenta supraveghere medicală. Introducerea unui nou tratament simplificat poate ajuta la întreruperea cercului vicios.

Tratamentul factorilor de risc asociați

Medicamente hipolipemiante

• Toți subiecții de până la vârsta de 80 de ani cu boală coronariană activă, boală arterială periferică, istoric de ischemie, accident vascular cerebral şi diabet zaharat de tip 2 constituit trebuie să primească o statină, dacă au colesterolul total > 3,5 mmol/l (135 mg/dl), cu obiectivul de a-l reduce cu aproximativ 30%.

• Subiecții fără boală cardiovasculară manifestă sau cu diabet zaharat recent instalat, al căror risc cardiovascular estimat la 10

ani este 20% (risc înalt, *tabelul 2*), trebuie de asemenea să primească o statină, dacă au colesterolul total > 3,5 mmol/l (135 mg/dl).

Tratament antiplachetar

• Tratamentul antiplachetar, îndeosebi cu aspirină în doze mici, trebuie prescris subiecţilor cu antecedente de evenimente cardiovasculare, deoarece a fost demonstrat că ea reduce riscul de accident vascular cerebral şi de infarct miocardic (cu condiţia ca subiecţii să nu aibă risc de sângerare crescut).

• La subiecţii hipertensivi, o doză mică de aspirină s-a dovedit benefică (reducere a infarctului miocardic mai mare decât riscul de sângerare) la subiecţii cu vârsta de peste 50 de ani, cu o creştere chiar moderată a creatininei serice sau al căror risc cardiovascular estimat la 10 ani este 20% (risc înalt, *tabelul 2*).

• La subiecţii hipertensivi, administrarea aspirinei în doze mici trebuie precedată de un control minuţios al tensiunii arteriale.

PRINCIPALELE MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE

Diureticele

Diureticele sunt medicamente care măresc debitul urinar. Clasificarea lor a fost precizată de-a lungul timpului, după mai multe criterii, dar astăzi se impune din ce în ce mai mult să ţinem cont de mecanismele lor de acţiune moleculare. Astfel, am putea vorbi despre:

- diuretice care inhibă mecanismul simport Na^+- K^+- Cl_2^- (de ansă);
- diuretice care inhibă mecanismul simport Na^+- Cl^- (tiazide);
- diuretice care inhibă canalele de Na^+ la nivelul epiteliului renal (economizatoare de K^+);
- diuretice care blochează receptorii aldosteronici (economizatoare de K^+);

- care inhibă anhidraza carbonică sau acţionează printr-un mecanism osmotic.

Cunoaşterea mecanismelor moleculare de acţiune ale acestei clase de substanţe, atât de mult folosită, poate permite o utilizare clinică raţională, cu evitarea eventualelor greşeli terapeutice. Din punct de vedere clinic, cel mai eficace sunt cele capabile să crească, în acelaşi timp, şi excreţia sodiului (Na^+), dar şi pe cea a clorului (Cl^-). O pozitivare a balanţei Na^+ în organism poate duce la o creştere a volumului plasmatic, ce se manifestă uneori printr-o decompensare cardiacă, în timp ce o scădere a Na^+ se poate solda cu o reducere a volumului plasmatic. Astfel, un deficit al Na^+ în organism ar putea activa sistemul nervos simpatic si sistemul renină–angiotensină–aldosteron. Consecutiv, creşte tensiunea arterială, ceea ce va determina reflex declanşarea mecanismelor compensatorii, cu scăderea ulterioară a tensiunii arteriale şi a natriurezei. În acelaşi timp, se produce şi o hipertrofie a celulelor epiteliale renale, cu alterări în secreţia hormonului natriuretic şi a peptidului natriuretic atrial.

Dacă am ţine seama doar de fiziologia nefronului, am putea împărţi diureticele în 2 clase:

- diuretice care cresc filtrarea glomerulară;
- diuretice care scad reabsorbţia tubulară a unor ioni şi a apei.

Acestea din urmă sunt mai eficace, deoarece inhibă, în principal, reabsorbţia Na^+ din lumenul tubilor renali în interstiţiu.

Diureticele de ansă

Inhibitorii mecanismului simport Na^+- K^+- $2Cl^-$ (intensitate mare de acţiune): **furosemidul, bumetanidul, azosemidul, piretamidul, tripamidul** (au la bază un nucleu sulfonamidic), **acidul etacrinic** (derivat al acidului fenoxiacetic). Aceste medicamente blochează mecanismul simport Na^+- K^+- $2Cl^-$ la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle (AH), ele fiind denumite şi *diuretice de ansă*. Eficacitatea lor s-ar explica prin faptul că aproxima-

tiv 25% din Na^+ filtrat este reabsorbit la nivelul AH ascendente, dar şi prin faptul că tubul contort distal (TCD), care urmează acestei porţiuni a AH, nu posedă aceeaşi capacitate de reabsorbţie.

Proprietăţi:

- determină hipomagneziemie semnificativă;
- nu determină în general o hipocalcemie importantă;
- cresc excreţia urinară de K^+ şi H^+;
- în administrarea acută, cresc excreţia acidului uric;
- în administrarea cronică, scad excreţia acidului uric;
- inhibă procesele prin care se produce o hipertonie a interstiţiului medularei, blocând astfel capacitatea rinichiului de a concentra urina şi eliminând un volum crescut de urină diluată;
- cresc rata filtrării glomerulare (probabil, prin intervenţia anumitor prostaglandine);
- pot creşte eliberarea reninei (prin intermediul prostaciclinei);
- pot avea efecte vasculare directe (creşterea capacitantei venoase sistemice şi scăderea presiunii de umplere a ventriculului stâng);
- induc sinteza renală de prostaglandine, care participă la acţiunea renală a acestor medicamente;
- furosemidul poate produce o oarecare acţiune inhibitoare a anhidrazei carbonice (ceea ce nu este valabil pentru bumetanid si piretamid), crescând eliminările urinare de bicarbonat (HCO_3) şi fosfaţi;
- în afară de efectele diuretice, furosemidul şi acidul etacrinic pot să scadă glicoliza şi să inhibe adenilatciclaza, fosfodiesteraza şi prostaglandin–dehidrogenaza.

Reacţii adverse

- Dozele mari pot influenţa ototoxicitatea. Administrarea orală scade riscul afectării urechii interne, spre deosebire de administrarea rapidă i.v.
- Hiponatremie asociată cu hipotensiune sau chiar colaps.

- Creşterea excreţiei de K^+ şi H^+ se manifestă prin alcaloză hipokaliemică.
- În lipsa unei diete bogate în K^+, se poate dezvolta hipopotasemia (însoţită de aritmii, mai ales la pacienţii trataţi cu tonicardiace).
- Apare hipomagneziemia (cu eventuale aritmii).
- Mai rar apare hipocalcemia.
- Hiperuricemia (în foarte puţine cazuri se poate ajunge la gută).
- Hiperglicemia.
- Creşte nivelul plasmatic al LDL-colesterolului şi trigliceridelor.
- Reacţii alergice.
- Reacţii de fotosensibilizare.
- Parestezii.
- Deprimarea măduvei hematopoietice.
- Tulburări digestive.
- Episoade tromboembolice.
- La pacienţii cu boli hepatice pot determina apariţia encefalopatiei hepatice.

Majoritatea diureticelor din această clasă pot interacţiona cu:

- aminoglicozidele (sinergism în ototoxicitate);
- anticoagulantele (scad activitatea anticoagulantelor);
- digitalicele (cresc riscul aritmiilor);
- litiul (cresc nivelul plasmatic al litiului);
- propranololul (creşte nivelul plasmatic al acestuia);
- diureticele tiazidice (sinergism de activitate) sau cu amfotericina B (potenţial nefrotoxic).

Utilizarea clinică a diureticelor de ansă este extrem de vastă în tratamentul:

- edemului pulmonar acut;
- insuficienţei cardiace cronice;
- hipertensiunii arteriale;
- edemelor nefrotice;
- edemelor şi ascitei din ciroza hepatică;

- intoxicațiilor acute medicamentoase, facilitând astfel eliminarea drogului;
- hipercalcemiilor.

Diureticele tiazidice

Inhibitorii mecanismului simport Na^+- Cl^-: **hidroclorotiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, chinetazona.**

Aceste diuretice acționează, în principal, la nivelul TCD, în timp ce TCP și AH reprezintă doar un loc secundar de acțiune. La nivelul membranei luminale a celulei epiteliale a TCD, există un mecanism simport, care asigură transportul unui ion de sodiu și al unuia de clor din lumenul tubular către interiorul celulei. Ulterior, Na^+ este transportat către spațiul interstițial prin intermediul unei ATP Na^+/K^+, situată la nivelul membranei bazolaterale, care facilitează trecerea Na^+ către interstițiu, la schimb cu K^+. Prin mecanismul simport, odată cu Na^+, se produce și un influx de Cl^-, care va fi transportat apoi pasiv prin canalul pentru Cl^- de la nivelul membranei bazolaterale către spațiul interstițial. La nivelul acestei membrane bazolaterale, în afară de canalele pentru clor, există și canale pentru potasiu, care asigură trecerea K^+ din interiorul celulei către interstițiu. Diureticele tiazidice inhibă simportul Na^+- Cl^- probabil acționând prin competiție cu Cl^- la nivelul locului de fixare pe proteina transportoare. În consecință, aceste substanțe cresc excreția urinară de Na^+ și Cl^-, dar eficacitatea lor este moderată.

Proprietăți:
- în administrarea acută, cresc excreția acidului uric;
- în administrarea cronică, scad excreția acidului uric;
- inhibă fosfodiesteraza;
- scad consumul mitocondrial de O_2;
- scad eliminarea renală a acizilor grași;

- scad fluxul plasmatic renal;
- latenta efectului este de 1–2 ore, iar durata – de 12–24 ore.

Din cauza latentei lungi, nu se pot folosi în urgențe hipertensive sau în edemul pulmonar acut.

Reacții adverse:

- hipotensiune;
- hipopotasemie;
- hiponatremie;
- hipocloremie;
- alcaloză metabolică;
- hipomagneziemie;
- hipercalcemie;
- hiperuricemie;
- rareori deshidratare;
- scăderea toleranței la glucoză;
- agravarea unui diabet zaharat coexistent;
- creșterea nivelului plasmatic al LDL-colesterolului și trigliceridelor.

Tiazidele scad eficacitatea:

- anticoagulanților;
- agenților uricozurici;
- insulinei.

Triazidele cresc eficacitatea anestezicilor, diazoxidului, digitalicelor, litiului, diureticelor de ansă și vitaminei D.

O interacțiune medicamentoasă care poate avea consecințe grave este asocierea tiazidelor cu chinidina (ambele pot genera torsada vârfurilor).

Tiazidele scad TA la pacienții cu HTA, de aceea pot fi utilizate în monoterapie sau în asociere în tratamentul antihipertensiv, fiind destul de bine tolerate.

Inhibitori ai canalelor de potasiu

Triamterenul și **amiloridul** sunt inhibitori ai canalelor de Na^+ de la nivelul celulelor epiteliului renal. Ei determină o creștere

destul de mică a excreţiei de sare (NaCl) şi sunt utilizaţi mai curând în asociere cu alte diuretice care determină o creştere a eliminării urinare a K^+. Ambele medicamente sunt baze organice şi sunt transportate la nivelul TCP printr-un mecanism specific. Locul de acţiune al acestor diuretice este la nivelul TCD şi al tubilor colectori, mai precis la nivelul canalelor de Na^+ de la nivelul membranei luminale a celulei epiteliale a TCD şi a TC. Aceste canale permit pătrunderea Na^+ în celulă, datorită unui gradient electrochimic, creat de ATP Na^+ /K^+ situată la nivelul membranei bazolaterale. Această pompă asigură efluxul Na^+ către interstiţiu la schimb cu K^+, care va pătrunde în celula epitelială. Influxul Na^+ în celulă va determina depolarizarea membranei luminale, va crea o diferenţă de potenţial între lumen şi interiorul celulei, ceea ce va determina o secreţie a K^+, dinspre interiorul celulei către lumenul tubular prin intermediul canalului pentru K^+ aflat la nivelul membranei luminale. În afara celulelor principale, la nivelul tubilor colectori, există şi celule intercalare de tip A, a căror activitate va fi inhibată de aceste medicamente.

Diureticele cu acţiune antialdosteronică

Spironolactona, canrenona şi canrenoatul de K. La nivelul celulei epiteliale din TCD şi TC, există receptori citoplasmatici care au o mare afinitate pentru aldosteron. Aldosteronul se fixează de receptorul mineralocorticoid, situat la nivelul membranei bazolaterale. Ulterior, se formează un complex hormon–receptor, care va pătrunde în celule, respectiv în nucleu, şi va determina sinteza unor proteine specifice (AIPS), numite proteine induse prin aldosteron. Cele mai importante efecte rămân creşterea conductanţei pentru Na^+ la nivelul membranei luminale, care permite trecerea Na^+ din lumen în celula epitelială, ca şi activarea pompei de Na^+, situată la nivelul membranei bazolaterale, care permite ieşirea Na^+ în spaţiul interstiţial la schimb cu K^+, care pătrunde în interiorul celulei. Consecutiv, se va produce un transport al NaCl

în interiorul celulei, ceea ce va permite o secreţie a K^+ şi H^+ în lumenul tubular.

Spironolactona şi substanţele din această clasă inhibă competitiv legarea aldosteronului de receptor. Astfel, se formează complexul spironolactonă–receptor, care nu va mai fi capabil să determine sinteza proteinelor AIPs. Efectele spironolactonei asupra excreţiei urinare sunt similare celor produse de inhibitorii canalelor pentru Na^+. Spre deosebire de triamteren şi amilorid, eficacitatea clinică a diureticelor antialdosteronice este direct proporţională cu nivelul aldosteronului endogen. Cu cât nivelul aldosteronului este mai ridicat, cu atât efectul acestor diuretice va fi mai puternic. Acţiunea lor diuretică este slabă sau foarte slabă, latenţa efectului este lungă (2–3 zile), iar durata este de 3–5 zile. Ca şi blocantele canalelor de Na^+, ele nu influenţează hemodinamica renală. Aceste ultime 2 clase de diuretice (inhibitori ai canelelor de Na^+ şi antialdosteronice) sunt cunoscute şi ca diuretice economizatoare de K^+ şi pot determina, în anumite condiţii, hiperpotasemia, o reacţie adversă destul de gravă.

Dintre diureticele economizatoare de K^+, cea mai folosită este spironolactona, care este indicată în:

- tratamentul edemelor sau al HTA;
- tratamentul hiperaldosteronismului primar;
- cazul edemelor refractare asociate unui hiperaldosteronism secundar (IC, ciroză hepatică, ascite severe);
- diuretic de primă alegere în ciroza hepatică.

Datele din literatura de specialitate sugerează că, în condiţiile asocierii la terapia standard, spironolactona poate reduce mortalitatea şi morbiditatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă clasa III şi IV NYHA.

Reacţii adverse:

- ginecomastie;
- impotenţă;
- scăderea libidoului;
- hirsutism;

- tulburări menstruale;
- cancer de sân (nu este demonstrată însă inducerea malignității prin spironolactonă).

Inhibitori ai anhidrazei carbonice

Acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida – medicamente cu o structură sulfonamidică.

La nivelul celulelor epiteliale ale TCP, au fost evidenţiate 2 tipuri de anhidrază carbonică (una de tip IV, situată la nivelul membranei luminale şi al celei bazolaterale, şi una de tip II, situată în citoplasma acestor celule). În interiorul celulei TCP, prin intermediul anhidrazei carbonice intracitoplasmatice, se formează, în final, H^+ şi HCO_3. Sodiul va fi secretat către lumen prin intermediul unui mecanism antiport, situat la nivelul membranei luminale, la schimb cu Na^+, care va pătrunde în celula epitelială. Ulterior, H^+ de la nivelul lumenului va forma, impreună cu HCO_3, acid carbonic, care prin intermediul unei alte anhidraze carbonice (de data aceasta de la nivel luminal) se va transforma în CO_2 şi H_2O, care vor pătrunde în celule. Na^+ care a patruns în celulă va fi transportat către interstiţiu, prin intermediul unui mecanism simport aflat la nivelul membranei bazolaterale, care asigură în acelaşi timp şi un eflux al HCO_3 către interstiţiu. Na^+ mai poate ajunge în spaţiul interstiţial şi prin intermediul unei ATP-aze Na^+ - K^+, situată la nivelul membranei bazolaterale. Această pompă asigură un influx al K^+ în celulă la schimb cu Na^+. Proporţia de Na^+ excretat nu va depăşi 5%, în timp ce excreţia K^+ va putea ajunge până la 70%. Inhibitorii anhidrazei carbonice pot creşte şi excreţia fosfatului, fără să aiba un efect în ceea ce priveşte excreţia Ca^{2+} si Mg^{2+}. Efectul inhibării anhidrazei carbonice este autolimitat, probabil datorită acidozei metabolice. Inhibând reabsorbţia proximala a Na^+, aceste medicamente declanşeaza un „feed back" tubuloglomerular, care poate duce ulterior la creşterea rezistenţei arteriolei aferente, cu scăderea fluxului renal şi a filtrării glomerulare.

Deşi acetazolamida ar putea fi indicată în tratarea edemelor, totuşi, utilizarea ei în monoterapie nu este indicată, din cauza eficacităţii diuretice reduse.

Oricum, în mod particular, în tratamentul cronic al HTA sunt utilizate cel mai frecvent doar două diuretice: hidroclortiazida şi indapamida. Diureticele de ansă se administrează în exclusivitate în urgenţele hipertensive si HTA cu IC sau ICR. Spronolactona este preparatul de elecţie în tratamentul hiperaldosteronismului primar (sindromul Conn).

Tabelul 10

Clasificarea diureticelor

Medicament (nume generic)	Denumirea comercială	Doza, mg/zi	Durata de acţiune (ore)	Efecte adverse	Numărul de prize
A. Diureticele tiazidice şi derivaţii lor					
Hidroclortia-zidă	Hipotia-zidă Esidrex Nefrix	12,5–50	6–12	Hipokaliemie, hiperuricemie, efect diabetogen, creşterea colesterolului, LDL şi trigliceridelor, hipernatremie	1–2
Xipamid	Aquafor	10–20	12–24	Aceleaşi	1–2
Clortalidonă	Hydroton Tholiton	12,5–50	48–72	Aceleaşi	1 în 2 zile
Indapamid	Indap Lozol Tertensif Arifon	1,25–2,5-5	16–36	Ameţeli, cefalee, oboseală	1–2
B. Diureticele de ansă					
Furosemid	Lazix Furantril	10–80	4–5	Aceleaşi, suplimentar – leucopenie, trombocitopenie, hipotensiune ortostatică, diaree, totoxicitate	2–4
Piretanid	Arelix	3–12	3–6	Aceleaşi	1–2

Continuare

Acid etacrinic	Uregit	50	4–5	Aceleaşi	1–2
Torasemid	Demadex Torem	2,5–5-10	21–24	Aceleaşi	1
C. Diureticele economizatoare de potasiu					
Spironolactonă	Verospiron Uracton	25–100	3–5 zile	Hiperkaliemie, hiponatremie, ginecomastie, tulburări menstruale, impotenţă, cancer mamar (în experiment)	1–2
Triamteren	Pterofen	25–100	8–12	Hiperkaliemie, hiponatremie, hiperuricemie, nefrolitiază, leucopenie, trombocitopenie, mioclonii, ginecomastie, reacţii alergice	1–2
Amilorid	Midamor	2,5–20	4–5 zile	Aceleaşi	1

Beta-adrenoblocantele

Proprietăţile farmacologice

β-adrenoreceptorii se împart în 2 grupe:

β_1-receptorii, localizaţi primordial în miocard şi rinichi; excitarea lor produce efect inotrop, dromotrop şi cronotrop pozitiv; măresc secreţia reninei în aparatul juxtaglomerular (blocarea *β_1-receptorilor* provoacă efect opus).

β_2-receptorii, localizaţi primordial în bronhii şi musculatura netedă a vaselor; excitarea lor produce efect vasodilatant şi dilatarea musculaturii bronhiilor (blocarea *β_2-receptorilor* provoacă efect opus).

Tabelul 11

Efectele mediate de β_1- şi β_2-adrenoreceptori

Ţesutul	Receptorul	Efectul
Cordul		
Nod SA	β_1, β_2	Majorează FCC
Nod AV	β_1, β_2	Majorează conductibilitatea
Atriul	β_1, β_2	Majorează contractibilitatea
Ventriculele	β_1, β_2	Majorează contractibilitatea, conductibilitatea şi automatismul pacemakerului ventricular
Arterele	β_2	Vasodilatare
Venele	β_2	Vasodilatare
Muşchii scheletari	β_2	Vasodilatare, majorarea contractilităţii; glicogenoliză, captarea de K^+
Ficatul	β_2	Glicogenoliză, gliconeogeneză
Pancreasul (β- celule)	β_2	Secretarea insulinei şi glicagonului
Celulele adipoase	β_1	Lipoliză
Bronhiile	β_2	Bronhodilatare
Rinichii	β_1	Excreţia reninei
Vezica şi ducturile biliare	β_2	Relaxare
Vezica urinară şi detruzorul	β_2	Relaxare
Uterul	β_2	Relaxare
Stomacul şi intestinele	β_2	Relaxare
Glandele paratiroide	β_1, β_2	Secreţia parathormonilor
Glanda tiroidă	β_2	Conversia T_3 - T_4

Selectivitatea

În funcţie de capacitatea de a bloca numai β_1- sau β_1- şi β_2-receptorii, ß-adrenoblocantele se împart în selective şi neselective.

Din aceasta reiese că, dacă raportul între posibilitatea de a bloca β_1- şi β_2-receptorii pentru Propranolol este 1, atunci pentru Metoprolol acest raport va fi 6, pentru Atenolol – 9, Bisoprolol – 12. Însă trebuie să ţinem cont că această selectivitate este relativă, deoarece în ţesuturi sunt receptori de ambele tipuri, dar predomină unul dintre ele. În afară de aceasta, β-adrenoblocantele acţionează asupra ambelor tipuri, dar asupra unuia dintre ele mai pronunţat. De aceea, la utilizarea dozelor sporite manifestarea selectivităţii poate diminua. Cardioselectivitatea nu atât produce efect terapeutic, cât poate minimaliza manifestarea efectelor adverse nedorite.

Activitatea simpatomimetică intrinsecă

Unele β-adrenoblocante, blocând acţiunea agoniştilor naturali, au capacitatea de a stimula β_1- sau β_2-receptorii. Aceasta caracterizează particularităţile acţiunii acestor remedii asupra vaselor şi inimii. Ele nu diminuează FCC, VŞ şi nivelul reninei în sânge. La utilizarea lor, mai puţin se manifestă bronhospasmul, dereglările metabolice şi înrăutăţirea circuitului sanguin periferic. În afară de aceasta, la utilizarea lor are loc diminuarea activă a densităţii β-adrenoreceptorilor. De aceea, la anularea bruscă a terapiei, sindromul de abstinenţă poate fi mai puţin evidenţiat decât la utilizarea remediilor care nu posedă activitate simpatomimetică internă. În acelaşi timp, nu se recomandă utilizarea remediilor date în tratamentul bolnavilor care au asocierea HTA cu CPI, deoarece ele nu posedă particularităţi cardioprotectoare şi nu pot preveni decesul subit, din cauza aritmiilor.

Efectul vasodilatator

Unele remedii, în afară de proprietăţile β-adrenoblocante, posedă şi proprietatea de a bloca α-adrenoreceptorii, care nu numai sporeşte diminuarea cifrelor TA pe contul diminuării tonusului musculaturii netede a vaselor, dar şi diminuează intensitatea efectelor adverse.

Efectul membranostabilizator

Acest efect caracterizează proprietăţile antiaritmice ale adrenoblocantelor. Intensitatea efectului dat nu corelează cu efectul

hipotensiv. De exemplu, Sotalolul, care s-a dovedit a fi un remediu antiaritmic foarte efectiv, nu influențează activ asupra TA. Evidența acestui efect este necesară pentru utilizarea unui sau altui remediu în unele situații clinice.

Asimilarea biologică

Prin asimilare biologică se subînțelege cantitatea de substanță activă, care se va asimila de la locul de introducere a substanței medicamentoase, ajungând mai întâi în circuitul sistemic, apoi la locul acțiunii nemijlocite și va produce efect. Așa remedii ca Propranololul și Alprenololul au o asimilare biologică scăzută (10–30%), iar Bisoprololul, Penbutololul, Betaxoloul, Pindololul – înaltă (80–100%).

Deosebirile în asimilarea biologică depind de diverse condiții. Una dintre ele – prezența efectului traversării primare prin ficat (proprietatea remediilor de a fi metabolizate de ficat în procesul de asimilare cu producerea metaboliților activi și neactivi) – este caracteristică îndeosebi remediilor lipofile. Dacă metaboliții sunt netoxici și inactivi, atunci aceasta nu are importanță clinică, dar dacă metaboliții sunt activi, ca de exemplu Propranololul, Acebutololul, Alprenololul, atunci activitatea lor trebuie luată în considerație la aprecierea acțiunii sumare a remediului.

Căile de eliminare

Remediile lipofile, ca Propranololul, se elimină preponderent prin ficat, iar cele hidrofile, ca Atenololul, – prin rinichi. Reieșind din aceasta, trebuie să fie bine corectate dozele remediilor hipofile la afectarea ficatului și ale celor hidrofile – în patologia renală.

Trebuie să avem în vedere că, odată cu vârsta, se poate modifica clearance-ul substanțelor prin rinichi și poate apărea necesitatea micșorării dozei remediilor hidrofile.

În același timp, unele remedii, așa ca Bisoprololul, Acebutololul, Pindololul, posedă atât proprietăți lipofile, cât și hidrofile.

Lipofilitatea

Proprietatea de a se dizolva în lipide caracterizează capacitatea remediului de a trece bariera hematoencefalică. Aceasta are un

efect dublu: pe de o parte, cauzează apariţia efectului negativ, cum este depresia, iar pe de altă parte, poate produce acţiune pozitivă asupra centrelor vagusului în creier şi minimaliza frecvenţa cazurilor letale la bolnavii cu patologie coronariană, cu infarct miocardic suportat, cauzat de aritmie.

Remediile β-blocante pot fi clasificate în:

- *Lipofile:*
  - *înalt lipofile* (Labetololul, Propranololul, Penbutololul);
  - *moderat lipofile* (Metoprololul, Prenalterolul, Timololul, Oxprenololul, Bisoprololulu).
- *Hidrofile:*
  - *înalt hidrofile* (Atenololul, Xamoterolul, Sotalolul, Proctalolul, Nodalolul);
  - *moderat hidrofile* (Ţeliprololul, Betaxololul, Aţebutololul, Pindololul).

Astfel, spre exemplu, remediul neselectiv lipofil Propranololul înrăutăţeşte evident calitatea vieţii bărbaţilor cu HTA, iar selectivul hidrofil Atenololul îmbunătăţeşte calitatea vieţii.

Asupra cineticii remediilor înalt lipofile pot acţiona aşa factori ca fumatul, stilizarea remediilor care provoacă inducţia (Rifampicina, Fenobarbitalul etc.) sau inhibarea (Cimetidina) fermenţilor matabolizanţi al citocromului P-450, accelerând sau stopând eliminarea lor.

Aceşti factori nu posedă acţiune asupra cineticii remediilor înalt hidrofile, moderat hidrofile şi moderat lipofile, ceea ce nu necesită corecţia dozei de administrare.

Mecanismul antihipertensiv al β-blocantelor este complicat şi la diverse remedii medicamentoase din clasa dată. Însă toate produc, mai mult sau mai puţin, diminuarea minut-volumului cardiac pe baza efectului inotrop şi cronotrop negativ. Este important faptul că, mai ales la începutul terapiei, creşterea RPVT a vaselor tot timpul se manifestă mai slab decât ar trebui să fie pentru acest indice al minut-volumului, ceea ce şi diminuează TA. În

terapia de durată, RPVT a vaselor devine şi mai scăzută sau dispare cu totul.

Aceste efecte hemodinamice sunt cauzate de proprietatea remediilor date de a bloca sinteza reninei, iar prin aceasta de a diminua concentraţia angiotensinei şi aldosteronului, a majora sensibilitatea baroreceptorilor sinusului carotid şi arcului aortei, a micşora eliminarea noradrenalinei din terminaţiile postganglionare simpatice ale fibrelor nervoase, a diminua activitatea centrelor vasomotorii ale creierului (remediile lipofile).

Comparativ cu alte clase de remedii antihipertensive, importantă este proprietatea β-blocantelor de a scădea TA şi FCC drept răspuns la efort fizic şi stresuri. Aceasta permite de a majora rezervele inotrope şi cronotrope ale inimii, de a diminua evident necesitatea miocardului în oxigen, ceea ce majorează toleranţa la efort fizic şi minimalizează manifestările ischemice, cauzate de munca fizică.

Manifestarea efectului clinic pozitiv al remediului depinde, de obicei, de doza administrată. Aşa, de exemplu, peste 2–3 luni de tratament cu Bisoprolol în doză de 5 mg la bolnavii cu HTA uşoară şi moderată, cifrele TA au diminuat cu 10–12%, în doza de 10 mg – cu 14%, iar în doza de 20 mg – cu 18–20%.

Şi în tratamentul cu Carvedilol se observă majorarea efectului la mărirea dozei administrate, însă s-a dovedit că majorarea efectului antihipertensiv este cu mult mai mare în intervalul de creştere a dozei de la 12,5 până la 25 mg, decât de la 25 până la 100 mg pe zi.

Se presupune că remediile contemporane antihipertensive trebuie să aibă acţiune prolongată şi să producă un efect pozitiv în 1–2 prize, deoarece necesitatea administrării mai frecvente scade devotamentul bolnavului faţă de tratament şi conduce la întreruperea lui, fapt nedorit, din cauza apariţiei sindromului de abstinenţă, ceea ce, la rândul său, poate provoca acutizarea acceselor de stenocardie, urgenţe hipertensive, dereglări de ritm cardiac, dezvoltarea infarctului miocardic acut.

Pentru majorarea efectului hipotensiv al β-blocantelor ele pot fi asociate cu remedii din alte clase. Asocierea raţională a diverselor clase de antihipertensive poate majora proprietăţile lor cardioprotectoare şi minimaliza frecvenţa efectelor nedorite.

E bine venită asocierea cu diuretice, antagoniştii de Ca^{2+} (Nifedipina, Amlodipina, Felodipina), α-adrenoblocantele şi agoniştii receptorilor I_1 – imidazolici.

Nu e dorită asocierea cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniştii receptorilor angiotensinei II. Nu se asociază β-adrenoblocantele cu Verapamil şi Diltiazem din cauza creşterii efectului inotrop negativ şi agravării conducerii atrioventriculare. Trebuie de avut în vedere că şi diureticele în asociere cu β-adrenoblocantele, în ciuda acţiunii lor favorabile, în majoritatea cazurilor, pot potenţa uneori efecte negative ce ţin de metabolismele lipidic, glucidic şi purinic, pot provoca dereglări sexuale.

Unele β-adrenoblocante pot afecta funcţia renală în urma scăderii minut-volumului cardiac şi vasoconstricţiei renale reflectorii. Dar în majoritatea cazurilor β-adrenoblocantele nu afectează funcţia renală, chiar dacă ea este deja dereglată. Necesită menţionare particularităţile de acţiune a β-adrenoblocantului Carvedilol, neselectiv, ce nu produce modificări ale hemodinamicii renale şi filtraţiei glomerulare în urma efectului α_1-blocant (vasodilatare periferică). Remediul e capabil să diminueze cu 60% numărul bolnavilor cu microalbuminurie, comparativ cu Atenololul, care majorează acest indice.

Profilul lipidic

Este cunoscut efectul β-adrenoblocantelor de creştere a nivelului seric al trigliceridelor (până la 20–50%) şi de scădere a nivelului de HDL-colesterol (până la 10–20%). Efectul este mai semnificativ în cazul celor neselective, cu activitate simpatomimetică intrinsecă. Mecanismul ar fi cel de alfa-stimulare, conducând la diminuarea activităţii lipoproteinlipazei, cu scaderea consecutiva a catabolismului trigliceridelor şi VLDL.

Fără îndoială, consecinţele la nivelul endoteliului vascular devin semnificative numai în tratamentele de lungă durată, situaţie în care monitorizarea periodică a lipidogramei devine obligatorie. La nevoie, se va institui tratamentul hipolipidemiant sau vor fi mărite dozele în cazul în care acesta a fost deja introdus.

Nu există, până în prezent, studii referitor la aplicarea pe termen lung a beta-blocadei la pacientii dislipidemici si nici la pacienţii dislipidemici si diabetici.

Profilul glicemic

Nu este bine venită utilizarea β-adrenoblocantelor la bolnavii cu diabet zaharat insulino-dependent. În legătură cu aceea că eliminarea glucagonului şi glicogenolizei se realizează prin β_2-adrenoreceptori, blocarea acestora poate spori riscul dezvoltării hipoglicemiei şi comei hiperosmolare. De asemenea, β-adrenoblocantele pot masca manifestările clinice ale hipoglicemiei (tremorul şi tahicardia), prin blocarea β_1-adrenoreceptorilor şi acţiunea asupra SNC, ceea ce, la rîndul său, îngreunează stabilirea diagnosticului.

Remediile selective nu potenţează aceste efecte nedorite şi pot fi pe larg utilizate la bolnavii cu HTA asociată cu diabet zaharat. Şi totuşi, în stările hipoglicemice utilizarea lor nu este bine venită. La o parte din bolnavii cu diabet zaharat metabolismul β-adrenoblocantelor poate fi diminuat sau poate fi lungită perioada acţiunii lor, ceea ce necesită micşorarea dozelor administrate.

Insulinorezistenţa deseori se depistează în HTA şi poate conduce la un şir de efecte nedorite în progresarea maladiei, cum ar fi:

- creşterea reabsorbţiei de Na^+;
- activarea sistemului simpatoadrenal;
- dereglarea transportului transmembranar al cationilor;
- creşterea concentraţiei de Ca^{2+} intracelular, care sporeşte tonusul vascular;
- constricţia lumenului vascular.

Cu părere de rău, majoritatea β-adrenoblocantelor agravează sau au o acţiune neutră asupra insulinorezistenţei în HTA. Carve-

dilolul, posedând activitate α-adrenoblocantă, într-o anumită măsură majorează sensibilitatea țesuturilor la insulină.

De asemenea, β-adrenoblocantele pot majora nivelul acidului uric în sânge.

Efectele adverse

- β-adrenoblocantele, în doze mari, diminuează contractibilitatea miocardului chiar până la insuficiență cardiacă severă. La supradozarea β-adrenoblocantelor și contractibilitate brusc diminuată se administrează izopreterenol sau glucagon. În bradicardie e bine venită administrarea remediilor: beladonă, atropină, ortiprenalină.
- β-adrenoblocantele diminuează conductibilitatea atrioventriculară.
- Acutizarea sindromului Reino.
- Claudicație intermitentă.
- Bronhospasm.
- Oboseală, depresie, somnolență.

Contraindicații în utilizarea β-adrenoblocantelor:

- boala cronică obstructivă pulmonară;
- astmul bronșic;
- blocul atrioventricular gr. II–III.

Se administrează cu atenție în:

- afectarea vaselor periferice;
- bradicardie;
- insuficiență cardiacă;
- muncă fizică grea;
- exerciții fizice.

CONCLUZII

β-adrenoblocantele diminuează minut-volumul pe baza scăderii contractibilității miocardului și diminuării FCC.

β-adrenoblocantele sunt remedii de elecție pentru bolnavii cu:

- HTA și angină pectorală de efort;
- HTA postinfarct miocardic acut;
- HTA și aritmii.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

Inhibitorii enzimei de conversie prezintă o grupă relativ nouă de remedii antihipertensive. Deşi sunt relativ „tineri", ei deţin un loc însemnat în tratamentul HTA şi complicaţiilor ei.

Acţiunea asupra nivelului TA

După cum s-a menţionat deja, IECA scad nivelul TA. În monoterapia cu aceste remedii, efect pozitiv se identifică aproximativ în 50% din cazuri. Unele studii demonstrează că gradul de diminuare a valorilor TA este direct proporţional cu activitatea reninei plasmei şi cu nivelul angiotensinei II. La utilizarea de lungă durată a acestor remedii, această legitate nu este aşa de evidentă. Mai mult decât atâta, la unii pacienţi utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie poate conduce la diminuarea activităţii hipotensive. În aşa caz, efectul lor poate fi majorat prin asocierea cu diuretice.

Deoarece nivelul reninei scade la pacienţii vârstnici, se credea că utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie nu va avea efectul scontat. Însă rezultatele studiilor efectuate au demonstrat că „răspunsul" la acţiunea remediilor date practic nu se modifică odată cu vârsta. De asemenea, s-a evidenţiat că la pacienţii europeni efectul este mai mare decât la cei afro-americani, posibil din cauza nivelului scăzut al reninei plasmatice la ultimii. Această problemă însă nu este actuală în ţara noastră.

E necesar de menţionat că la normotensivi, în caz de utilizare unică, IECA practic nu influenţează nivelul TA. Diminuarea nesem-nificativă a TA se observă doar la utilizarea lor îndelungată. Excepţie fac normotensivii cu un nivel scăzut de sodiu plasmatic, cauzat, spre exemplu, de utilizarea scăzută a sării de bucătărie. La astfel de pacienţi, utilizarea IECA, îndeosebi cu acţiune scurtă, poate conduce la diminuarea evidentă a valorilor TA.

Modificările hemodinamice

Diminuarea HTA la utilizarea IECA se datorează scăderii rezistenței periferice a vaselor. De regulă, frecvența contracțiilor cardiace și minut-volumul cardiac nu se modifică semnificativ.

Trebuie de menționat că efectul vasodilatator al inhibitorilor enzimei de conversie variază în diverse bazine hemocirculatorii. Spre exemplu, este dovedit că acest grup de remedii medicamentoase practic nu acționează asupra tonusului vaselor circuitului mic în momentul în care tonusul vaselor renale diminuează evident.

Modificările circuitului sanguin renal

Tonusul vaselor renale la majoritatea pacienților cu HTA este majorat. Administrarea IECA produce sporirea circuitului sanguin renal proporțional cu gradul activării sistemului renină–angiotensină–aldosteron, cauzată de dilatarea porțiunii eferente a arteriolelor glomerulare, astfel ameliorând circulația sanguină și filtrația glomerulară.

Modificările circuitului coronarian

Ca și la normotonici, și la pacienții cu HTA nivelul circuitului coronarian este reglat de mecanismele reglatoare ale circuitului miocardului, în funcție de necesitățile sale. Vasele coronariene sunt slab sensibile la acțiunea presorie a angiotensinei II. Așadar, în normă, efectul vasodilatator coronarian al inhibitorilor enzimei de conversie este minimal. Însă la activarea sistemului renină–angiotensină se produce o oarecare majorare a tonusului arterelor coronariene, care poate dispărea la indicarea acestui grup de remedii medicamentoase. La pacienții cu boala ischemică a cordului IECA pot acționa pozitiv asupra disfuncției endoteliului, care are oarecare importanță în evoluția maladiei date. Acest efect este legat de majorarea eliminării de către celulele endoteliale ale vasodilatatorului puternic – oxidul de azot – în urma diminuării inactivării bradichininei.

Modificările circuitului cerebral

În condiții normale, circuitul cerebral, datorită mecanismelor de autoreglare, este constant, indiferent de variabilitatea TA sistemice. La hipertensivii „cu stagiu", mecanismele de autoreglare sunt dereglate şi, la scăderea bruscă a TA de la valori înalte, pot avea loc dereglări ale circuitului cerebral, deseori cauzate de tratamentul antihipertensiv agresiv. Din acest punct de vedere, IECA se deosebesc pozitiv de alte grupe de remedii antihipertensive prin menținerea autoreglării circuitului cerebral. În unele studii clinice este demonstrat faptul că după indicarea inhibitorilor enzimei de conversie circuitul cerebral sporeşte.

Acțiunea asupra secreției reninei

Prima doză a inhibitorilor enzimei de conversie duce la creşterea activității reninei plasmei aproximativ la 25–50% din pacienții cu TA normală, cât şi la cei suferinzi de HTA. În monoterapia de durată cu inhibitori ai enzimei de conversie, activitatea reninei plasmei diminuează până la cifrele inițiale, sau poate rămâne puțin mai majorată, comparativ cu cifrele inițiale. Majorarea „de vârf" a activității reninei plasmatice, care se evidențiază la începutul acțiunii inhibitorilor enzimei de conversie, este cauzată de două mecanisme de bază. În primul rând, diminuarea TA sistemice produce scăderea tensiunii renale de perfuzie la nivelul arteriolelor aferente glomerulare. Scăderea tensiunii preglomerulare produce sinteza reninei. În al doilea rând, celulele aparatului juxtaglomerular au densitate înaltă de AT_1-receptori ai angiotensinei II, care mențin controlul asupra sintezei reninei după tipul de legătură inversată. Diminuarea nivelului angiotensinei II, cauzată de acțiunea inhibitorilor enzimei de conversie, produce, datorită acestui mecanism, majorarea activității reninei. Mecanismele responsabile pentru diminuarea de mai departe a nivelului reninei nu sunt, deocamdată, studiate îndeajuns.

Acțiunea asupra secreției aldosteronului

Diminuarea concentrației angiotensinei II, produsă de acțiunea inhibitorilor de conversie, provoacă diminuarea considerabilă

a nivelului aldosteronului. Însă la o utilizare de durată, atât nivelul angiotensinei II, cât şi al aldosteronului creşte până la nivel iniţial. Sinteza aldosteronului de către suprarenale poate fi produsă de majorarea concentraţiei de K^+ şi corticotropină în sânge, care nivelează efectele legate de scăderea primară a nivelului angiotensinei II la indicarea inhibitorilor enzimei de conversie.

Modificările sistemului kinină–kalicreină

Este cunoscut faptul că sistemele renină–angiotensină–aldosteron şi kinină–kalicreină sunt strâns intercalate între ele: fiind kinază II, IECA inactivează bradikinina. Aşadar, IECA pot duce la creşterea nivelului de bradikinină, ceea ce poate stabili posibilităţile terapeutice adăugătoare ale acestui grup de remedii. Bradikinina este un vasodilatator puternic, şi aceasta menţine şi completează efectul depresor, legat de diminuarea concentraţiei angiotensinei II. Aceasta se explică prin faptul că IECA pot, destul de efectiv, să micşoreze TA la pacienţii cu activitatea scăzută a reninei plasmei. În afară de aceasta, s-a dovedit că bradikinina stimulează producerea prostaglandinelor, care posedă activitate vasodilatatoare (prostaglandinele E_2 şi I_2).

Spre regret, odată cu creşterea nivelului de bradikinină, sunt posibile un şir de reacţii adverse la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie, de exemplu tusea.

Sistemul nervos simpatic

Este demonstrat că angiotensina II facilitează eliminarea noradrenalinei şi inhibă recaptarea ei secundară de terminaţiile nervoase presinaptice. De aceea, putem să presupunem că IECA diminuează activitatea simpatică prin scăderea nivelului angiotensinei II.

Acţiunea asupra metabolismului

În ultimul timp, o atenţie deosebită se acordă acţiunii cu efect negativ a unor clase de remedii antihipertensive asupra factorilor de risc ai maladiilor cardiovasculare. Aşa efecte nedorite, ca creşterea nivelului glucozei, lipidelor şi acidului uric, pot provoca creşterea riscului maladiilor cardiovasculare, ceea ce înrăutăţeşte

pronosticul pacienților care utilizează în tratamentul HTA astfel de remedii.

Spre deosebire de ele, IECA practic nu influențează asupra nivelului colesterolului, lipoproteidelor cu densitate joasă şi foarte joasă. Nu se modifică nici nivelul trigliceridelor. S-a dovedit că asimilarea glucidelor la utilizarea Captoprilului se îmbunătăţeşte.

Unele date confirmă că IECA au o acțiune hipouricemică. Astfel, hiperuricemia produsă de utilizarea diureticelor, în unele cazuri, la utilizarea IECA dispare.

Nivelul de K^+ în sânge, în monoterapia cu remediile grupului dat, creşte puțin. Aceasta se datorează faptului că IECA, blocând sinteza angiotensinei II, diminuează sinteza aldosteronului. Efectul poate fi mai mare în asociere cu diureticele. În acelaşi timp, trebuie de ținut cont că hiperkaliemia, produsă de utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie, prezintă un risc înalt la bolnavii cu insuficiență renală, cărora li se administrează diuretice economizatoare de K^+ şi antiinflamatoare nesteroidiene.

Utilizarea IECA în diverse forme ale HTA

- HTA esențială (în caz de neeficacitate a monoterapiei, se pot asocia cu diuretice sau antagoniştii de calciu)
- La pacienții cu dereglări ale metabolismului lipidic, acidului uric; cu un nivel sporit de glicemii
- Boala pulmonară cronică obstructivă
- HTA renovasculare
- HTA renoparinchematoase (prioritate Fozinopril, Moexipril)
- Nefropatia diabetică
- Hiperaldosteronismul primar

Tabelul 12

Proprietățile farmacologice ale IECA

Medicamentul	Perioada de semieliminare	Eliminarea renală (%)	Dozele standard (mg)	Dozele administrate în insuficiența renală, ClCr 10–30 ml/min
Substanțe cu gruparea SH				
Benazepril*	11	85	2,5–20 de 2 ori în zi	2.5–10 de 2 ori pe zi
Captopril	2	95	25–100 de 3 ori în zi	6.25–12.5 de 3 ori pe zi
Zofenopril*	4,5	60**	7,5–30 de 2 ori în zi	7.5–30 de 2 ori pe zi
Substanțe cu gruparea carboxilă				
Cilazapril	10	80	1,5–5 o dată pe zi	0,5-2,5 o dată pe zi
Enalapril*	11	88	2,5–20 de 2 ori pe zi	2,5–20 de 2 ori pe zi
Lizinopril*	12	70	2,5–10 o dată pe zi	2,5–5 o dată pe zi
Perindopril*	>24	75	4–8 o dată pe zi	2 o dată pe zi
Quinapril*	2–14	75	10–40 o dată pe zi	2,5–5 o dată pe zi
Ramipril*	8–14	85	2,5–10 o dată pe zi	1,25–5 o dată pe zi
Spirapril	1,6	50**	3–6 o dată pe zi	3-6 o dată pe zi
Trandolapril	16–24	15**	1–4 o dată pe zi	0,5–1 o dată pe zi
Substanțe cu gruparea phosphinylă				
*Fosinopril**	12	50	10–40 o dată pe zi	10–40 o dată pe zi

Notă: ClCr – clearance-ul creatininei.
* – promedicament.
** – eliminare hepatică semnificativă.

Efecte adverse:

- scăderea rapidă a TA;
- hiperkaliemia;
- tuse seacă „neproductivă" ;
- prurit cutanat;
- edem angioneurotic;
- rareori neutropenie şi agranulocitoză;
- risc înalt de dezvoltare a patologiei fătului.

Contraindicaţii:

- stenoza bilaterală a arterelor renale;
- sarcina;
- perioada de lactaţie;
- tolerarea individuală a remediilor grupului dat;
- bolnavii cu insuficienţă renală.

CONCLUZII

- IECA sunt remedii de primă linie în tratamentul HTA.
- Pacienţilor cu TA uşoară şi moderată aceste remedii pot fi indicate în monoterapie, dar în cazul eficienţei nesatisfăcătoare pot fi asociate cu diuretice şi/sau antagoniştii de calciu.
- În afară de HTA esenţială, IECA pot fi indicate în HTA renovasculară şi renoparinchematoasă.
- La pacienţii cu nefropatie diabetică acest grup de remedii se consideră de elecţie.
- IECA posedă reacţii adverse minore, nu influenţează metabolismele lipidic, glucidic şi purinic.
- Nu acţionează negativ asupra funcţiei pulmonare.

Antagoniştii calciului

Grup de remedii antihipertensive destul de eficace şi bine suportabile de către pacienţi.

Mecanismul de acțiune constă în diminuarea TA prin intermediul scăderii rezistenței vasculare periferice (preponderent, a arteriolelor). Concentrația scăzută a ionilor de K în timpul depolarizării produce o interacțiune mai slabă a proteinelor contractibile în celulele musculare netede, adică are loc vasodilatarea. De asemenea, acestui grup îi sunt caracteristice efectele antianginal și antiaritmic, nu sporesc activitatea reninei plasmei, nu provoacă retenția Na.

Antagoniștii calciului sunt remedii de elecție pentru:

- bolnavii cu angor pectoral stabil;
- vârstnici,
- deoarece:
- nu rețin H_2O;
- nu produc tahicardie, somnolență, stări depresive.

Pot fi utilizate în asocierea acestor patologii cu:

- diabet zaharat;
- bronhopneumopatie cronică obstructivă;
- arteriopatii ocluzionale.

Efecte adverse:

- scăderea contractibilității miocardului;
- constipații;
- sporesc nivelul digoxinei plasmatice.

Verapamilul și Diltiazemul sunt contraindicate în:

- dereglări de conductibilitate;
- insuficiență cardiacă.

Alfa-adrenoblocantele

Reprezentanți: Fentolamina, Prazosin, Doxazosin, Terazosin, Bunazosin, Alfuzosin etc.

Interacționând cu receptorii postsinaptici, alfa-1 și alfa-2 produc dilatarea arteriolelor și venulelor; ca urmare, scade TA.

Pot fi remedii de elecție în:

- feocromocitom (în asociere cu un beta-blocant);
- HTA esențială necomplicată;
- HTA cu insuficiență cardiacă;

- HTA cu angină pectorală;
- insuficiența renală cronică;
- astmul bronşic;
- HTA de sarcină;
- diabetul zaharat;
- dislipoproteinemie.

Efecte adverse:

- cefalee
- amețeli
- slăbiciune generală
- retenție uşoară de lichid
- hipotensiunea ortostatică nepronunțată

Alte clase de preparate antihipertensive

Inhibitori adrenergetici centrali: Clonidina, Metildopa, Guanfacina etc.

Efectul hipotensiv este cauzat de stimularea α-2-adrenoreceptorilor în hipotalamus şi trunchiul cerebral, ceea ce diminuează impulsul simpatic din sistemul nervos şi, prin urmare, diminuează TA, FCC şi RPVT. Nu influențează funcția renală, glicemia şi metabolismul lipidic.

Efecte adverse:

- somnolență
- fatigabilitate
- disfuncție sexuală
- stări depresive
- hipotensiune ortostatică
- scăderea activității intelectuale

Cu mare atenție se administrează celor vârstnici.

Vasodilatatoare directe: Hidralazina, Diazoxid, Guanetidina etc.

În urma blocării sistemului nervos simpatic, se produce diminuarea debitului cardiac (DC) şi rezistenței periferice (RPVT)

totale, ceea ce micşorează TA în urma inhibării reflexelor care controlează rezistenţa şi capacitatea vaselor.

Efecte adverse:

- reacţii ortostatice grave
- slăbiciune musculară
- diaree
- retenţie sodică
- agravarea edemelor
- disfuncţii sexuale

Cu mare atenţie se administrează celor vârstnici.

Ganglioblocantele: Pentamina, Arfonadul etc.

Aceste remedii împiedică transmiterea acetilcolinică a impulsurilor şi blochează atât ganglionii simpatici, cât şi parasimpatici. Blocada simpatică diminuează TA, RPVT, tonusul şi afluxul venos, micşorând astfel şi DC. **Se folosesc numai în condiţii de staţionar,** deoarece blocada parasimpatică poate provoca pareza vezicii biliare, ileus, tulburări de acomodare, xerostomie, retenţie urinară.

Pentamina şi Arfonadul se utilizează în tratamentul urgenţelor hipertensive cu insuficienţă ventriculară stângă (astm cardiac, edem pulmonar).

Terapia antihipertensivă combinată

Studiile ultimilor ani demonstrează convingător necesitatea utilizării a două sau mai multor remedii antihipertensive la majoritatea pacienţilor, pentru menţinerea adecvată a cifrelor TA fără agravarea calităţii vieţii.

În HTA gradele II şi III, remediile antihipertensive asociate raţional, în doze mici, pot fi utilizate la etapa incipientă de terapie medicamentoasă.

Asocierea efectivă a remediilor subînţelege utilizarea remediilor din diferite grupe cu mecanism divers de acţiune, cu scopul de a obţine un efect hipotensiv suplimentar şi a minimaliza mani-

festările nedorite. Nu este raţională asocierea remediilor cu acelaşi mecanism de acţiune şi cu un spectru asemănător de manifestări nedorite.

Urgenţele hipertensive

Urgenţa hipertensivă – stare caracterizată prin majorarea severă a TA sistolice sau diastolice, cu apariţia sau agravarea simptomelor clinice, care necesită scăderea controlată al TA pentru prevenirea sau minimalizarea afectării organelor-ţintă.

Scopul inţial constă în scăderea valorilor TA (de la câteva minute până la 2 ore) cu 25 %, iar apoi în 2–6 ore – până la 160/100 mm Hg. Trebuie evitatată scăderea bruscă a TA, care poate provoca ischemia creierului, miocardului şi rinichilor. TA trebuie controlată peste fiecare 15–30 min.

Factorii declanşatori în urgenţa hipertensivă

Exogeni: stresul psihoemoţional, devierea bruscă a tensiunii atmosferice, utilizarea necontrolată a sării de bucătărie, supraefortul fizic, anularea bruscă a remediilor antihipertensive, ischemia acută a creierului la scăderea bruscă a TA, alcoolismul cronic.

Endogeni: la femei, pe fundal de dereglări hormonale în perioada climacterică, acutizarea CPI, adică insuficienţa acută coronariană şi cardiacă, ischemia creierului, dereglarea urodinamicii în adenom de prostată, infecţia de focar.

În funcţie de tipul hemodinamicii centrale, deosebim tipul hipercinetic (I, adrenalic) şi tipul hipocinetic (II, noradrenalic) de UH (vezi *tabelul 13*).

Tabelul 13

Clasificarea urgențelor hipertensive (OSMS, 1999)

Complicate	Necomplicate
Pericol real pentru viața pacientului Afectarea acută sau progresantă a organelor-țintă Necesită scăderea bruscă a TA (timp de 1 oră): – Infarctul miocardic acut, angor instabil, insuficiența acută a VS – Aneurismul disecant de aortă – Encefalopatia hipertensivă acută, atacul ischemic tran-zitor – Ictusul – Insuficiența renală acută – Aritmiile (extrasistolie, tahiritmia, tahicardia paroxismală) – Hemoragii	*Pericol potențial pentru viața pacientului* Manifestarea sau agravarea simptomelor din partea organelor-țintă sau sistemului nervos vegetativ (fără afectarea lor acută sau progresantă) Necesită scăderea rapidă a TA (timp de câteva ore): – Majorarea TAs (240 mm. col. Hg) sau TAd (140 mm. Hg) – Majorarea evidentă a TA în perioada preoperatorie

Tabelul 14

Caracteristica urgențelor hiper- și hipocinetice

Particularități	Tipul urgenței	
	hipercinetică	hipocinetică
Gradul HTA, în care mai frecvent evoluează urgența	Precoce	Tardivă
Evoluția urgenței	Acută	Lentă
Durata urgenței	Scurtă (nu mai mult de 3–4 ore)	De durată (de la câteva ore până la 4–5 zile)
TA	Majorată preponderent TAs	Majorată preponderent TAd
FCC	Tahicardie	Tahicardia lipsește
Mecanismul de evoluție	Cardiac	Vascular

În **urgența hipercinetică** se recomandă administrarea sublinguală a Clofelinei în doză de 0,075 mg. La utilizarea de durată a

remediului este de dorit să se administreze peste fiecare oră (până la normalizarea TA sau atingerea dozei de 0,6 mg), cu trecerea obligatorie de mai departe, în mod planificat, la alte clase de remedii antihipertensive. În tahicardia pronunțată se administrează sublingual β-blocantele Carvedilol, Propranolol (Anaprilin, Obzidan) în doză de 20-40 mg sau Labetolol câte 200–1200 mg.

În **urgența hipocinetică** se poate utiliza blocantul canalelor de Ca cu acțiune de scurtă durată, Nifedipina, în doză de 10 mg. În afară de aceasta, se poate utiliiza inhibitorul enzimei de conversie Captoprilul, în doză de 12,5 mg (poate fi utilizat în orice tip de UH). Este necesară administrarea atentă, vizând posibilitatea hipotensiunii rapide.

Tabelul 15

Acțiunile în urgența hipertensivă

Necomplicată	Complicată
Scăderea TA timp de câteva ore, în caz de agravare – spitalizare, corijarea terapiei	Spitalizare de urgență, scăderea rapidă a TA, corijarea terapiei

Tabelul 16

Remedii utilizate în tratamentul urgențelor hipertensive

Remediul, doza	Indicații, contraindicații
Captopril, 12,5–25–50 mg	Toate tipurile de UH
Clonidină, 0,075–0,15 mg (sublingual); 0,15–0,30 mg (i/v,i/m)	Salt tensional, **cu excepția** EH, altor urgențe cerebrale vasculare
Enalaprilat, 1,25–5 mg la 6 ore (i/v)	Toate tipurile de UH, în special edem pulmonar acut, IMA
Esmolol, (1–2 mg (i/v pic.)	Insuficiență coronariană acută, tahicardie, tahiaritmie, aneurism disecant de aortă (+ Nitroprusid de Na), rebound la clonidină; **cu excepția** urgențelor cerebrovasculare
Fentolamină, 5–15 mg (i/m sau i/v.)	Feocromocitom, sindromul diencefalic, rebound la clonidină

Continuare

Furosemid, 40–80–160 mg (i/m, i/v, intern)	Hipervolemie, IAVS, edem pulmonar acut, pentru majorarea efectului hipotensiv
Hidralazină, 10–20 mg (i/v lent sau pic.); 10–40 mg (i/m)	Eclampsia; **cu excepția** urgențelor cerebrovasculare
Labetolol, 20 mg timp de 2 min. cu repetare la necesitate câte 40–80 mg peste 10 min. (max. 300 mg); (i/v pic.)	Toate tipurile de UH, aneurism disecant, AVC, eclampsie, IMA, salt tensional pre-operator; **cu excepția** IAVS
Nifedipină, 5–10–20 mg (sublingual, per os)	Toate tipurile de UH, **cu excepția** HTA cu angină instabilă
Nimodipină, 1–2 mg (i/v pic.)	Salt tensional cu ictus ischemic, hemoragie suba rahnoidală
Nitroglicerină, 0,5–1,0 mg (sublingual); 20–100 mkg/min (i/v)	IAVS, IMA; **cu excepția** HIC
Nitroprusiat de sodiu, 0,5–1,5 mkg/kg/min. (i/v pic.)	Toate tipurile de UH, edem pulmonar acut, disecție de aortă (plus beta-blocante), encefalopatie; **cu excepția** AVC
Pentamin, 1–15 mg/min. (i/v lent)	Encefalopatie, edem pulmonar acut
Propranolol, 1–5 mg. (i/v lent.); apoi 3 mg/oră	Insuficiență coronariană acută, tahicardie, tahiaritmie, aneurism disecant de aortă (+ Nitroprusidul de Na), rebound la clonidină; **cu excepția** urgențelor cerebrovasculare
Metildopa, 2–4 mg (i/v pic.)	Eclampsie, **cu excepția** EH acută, AVC

Notă. Preparatele sunt amplasate în ordine alfabetică.

Frecvența complicațiilor UH:
- ictus cerebral – 24,5%;
- edem pulmonar – 22,5%;
- encefalopatie hipertensivă acută – 16%;

- insuficiență cardiacă – 14%;
- infarct miocardic acut – 12%;
- hemoragie subarahnoidală – 4,5%;
- eclampsie – 4,5%;
- disecție de aneurism de aortă – 2%.

BIBLIOGRAFIE

1. M. Stimpl. *Arterial hypertension*. Berlin; New York, de Gruyter, 1996.

2. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. J.Hypertension. 1997; 17: 151-83.

3. Г.Г. Арабидзе *Артериальная гипертензия: применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента*. Рус. мед. журн. 1999; 15: 699-705.

4. *Борьба с артериальной гипертонией* (Доклад комитета экспертов ВОЗ). Государственный центр профилактической медицины. М., 1997, 64 стр.

5. Материалы Украинской кардиологической школы им. М.Д. Стражеско. Терминология, новые классификации, стандарты диагностики и лечения болезней органов кровообращения. Киев, 2002 г.

6. В.Н. Коваленко. *Некоронарогенные болезни сердца*. Киев, 2002 г.

7. В.Н. Коваленко. *Сердечно-сосудистые заболевания. Классификация, схемы диагностики и лечения*. Киев, 2002 г.

8. О.Г. Купчинская. *Гипертензивные кризы*. Классификация и лечение. Киев, 2002 г.

9. Ю.М. Сирена. *Артериальная гипертензия*. Пособие для врачей. Киев, 2002 г.

10. V. Botnaru. *Hipertensiunea arterială: aspecte clinice*. Chişinău, 1996.

11. A. Carauş. *Hipertensiunea arterială: generalităţi, factori de risc, tratament*. Chişinău, 2005.

CUPRINS